

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR MUND-, KIEFER- UND
GESICHTSCHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. DR. T.E. REICHERT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

LEITSYMPTOME VON TUMORPATIENTEN
AUS SICHT VON
PATIENT UND ARZT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Angelina Ricarda Sabrina Ruscheinsky

2017

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR MUND-, KIEFER- UND
GESICHTSCHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. DR. T.E. REICHERT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

LEITSYMPTOME VON TUMORPATIENTEN
AUS SICHT VON
PATIENT UND ARZT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Angelina Ricarda Sabrina Ruscheinsky

2017

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1.Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

2.Berichterstatter:

Prof. Dr. Peter Angele

Tag der mündlichen Prüfung:

22. März 2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	5
1.1.1 Epidemiologie und Schwierigkeiten in der Diagnosestellung	6
1.1.2 TNM Klassifikation	10
1.1.3 Histopathologische Einteilung der Vorläuferläsionen	13
1.2 Epitheliale Präkursorläsionen	15
1.3 Risikofaktoren	24
1.4 Diagnostic delay	30
1.4.1 Diagnostic delay in der asymptomatischen Phase	30
1.5 Fragestellung der Arbeit	33
2. Material und Methoden	34
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien des Patientengutes	35
2.2 Datenerhebung	36
2.3 Methode	37
2.3.1 Methode der Patientendatenerfassung	37
2.3.2 Methode der Erfassung der Daten der zuvor behandelnden (Zahn-)Ärzte	38
2.3.3 Verwaltung der Daten	39
2.4 Statistik	40
2.5 Literaturrecherche	40

3. Ergebnisse	41
3.1 Zusammensetzung des Kollektivs	41
3.2 Symptome	42
3.2.1 Symptome aus der Sicht der Patienten	42
3.2.2 Symptome aus der Sicht der (Zahn-)Ärzte	44
3.2.3 Symptome in Korrelation mit dem Tumorstadium	47
3.3 Diagnostic delay in der symptomreichen Phase	50
4. Diskussion	56
4.1 Diskussion der Methode	56
4.2 Diskussion der Ergebnisse	57
4.2.1 Diskussion der Symptome	58
4.2.2 Diskussion des diagnostic delay in der symptomreichen Phase	72
5. Schlussfolgerungen	82
6. Zusammenfassung	84
7. Literaturverzeichnis	86
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	92
Abkürzungsverzeichnis	93
Glossar	95
Anlagen	97
Danksagungen	
Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1 Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Das Plattenepithelkarzinom ist ein maligner Tumor, der lokal destruierend wächst und lokoregionär sowie systemisch metastasieren kann. Beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle kann eine Metastasierung in die Halslymphknoten zu 20-40% vorkommen (Wolff et al., 2012).

Viele orale Plattenepithelkarzinome entwickeln sich aus Vorläuferläsionen, wobei mit der Zeit oberflächliche Ulzerationen der Schleimhautoberfläche bemerkbar sind. Bei weiterem Wachstum erkennt man eine exophytische Masse mit einer wuchernden oder papillären Oberfläche. Häufig kommt auch ein endophytisches Wachstum vor, wobei eine veränderte, ulzerierende Oberfläche mit erhabenen Randwall dominant erscheint (Neville and Day, 2002). Beim Carcinoma in situ findet noch keine Invasion statt. Strukturelle Irregularitäten und zytologische Atypien charakterisieren diese Frühform des Karzinoms (Driemel et al., 2006). Ein invasives Wachstum beginnt sobald die Basalmembran durchbrochen wurde. Man unterscheidet allgemein ein hoch, mittelgradig und gering differenziertes Plattenepithelkarzinom (Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009).

Eine Sonderform stellt das verruköse Karzinom (Ackermann-Tumor) dar. Dieses wächst mehr verdrängend als infiltrativ und neigt selten zur Metastasenbildung (Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009).

1.1.1 Epidemiologie und Schwierigkeiten in der Diagnosestellung

Jährlich sterben circa 220000 Menschen in Deutschland an den Folgen und Auswirkungen einer bösartigen Tumorerkrankung (Kaatsch et al., 2013). Karzinome der Mundhöhle gehören dabei zu den zehn wichtigsten Ursachen der Mortalitätsrate infolge von Tumorerkrankung weltweit (Maleki et al., 2015). Das Plattenepithelkarzinom ist dabei mit einem Prozentanteil von mehr als 90% die am häufigsten vorkommende maligne Neoplasie der Mundhöhle (Maleki et al., 2015).

Mundhöhlenkarzinome stehen an Stelle sechs der häufigsten Krebserkrankungen weltweit (Wang et al., 2013).

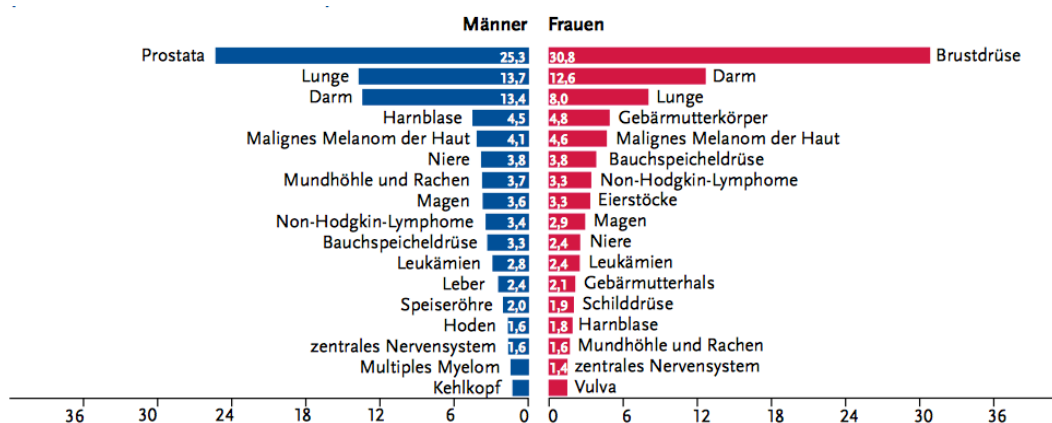


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs). Diese Abbildung wurden entnommen aus den Daten des Robert Koch-Institutes (Kaatsch et al., 2015) .

Die Mundhöhlenkarzinome gehören zu dem Gebiet der Kopf-Hals-Tumoren. 2007 traten in den USA circa 45660 Neuerkrankung und circa 11210 Sterbefälle in dem Bereich der **Kopf-Hals-Tumoren** auf (Argiris et al., 2008).

Wurde 2002 die Neuerkrankungsrate von **Mundhöhlenkarzinomen** noch durch die American Cancer Society auf 28900 und 7400 Sterbefälle aufgrund von Mundhöhlenkarzinomen geschätzt (Neville and Day, 2002), so betrug sie laut American Cancer Society 2013 bereits 41380 Neuerkrankungen (Wang et al., 2013).

Wang und Neville beziehen sich dabei auf Zahlen der American Cancer Society, die hier im Vergleich aufgeführt sind:

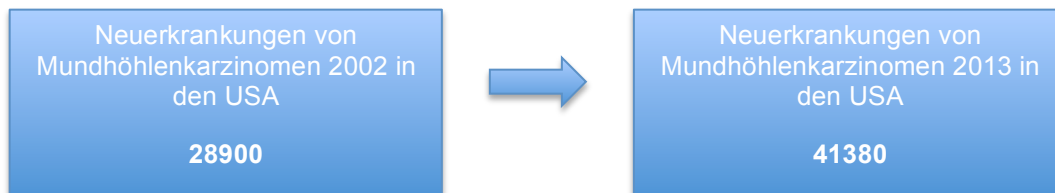


Abbildung 2: Neuerkrankungen von Mundhöhlenkarzinomen in den USA im Vergleich

Die Zahlen belegen die wachsende Bedeutung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle in den Vereinigten Staaten.

Im Jahr 2010 erkrankten in Deutschland 12830 Menschen an einem Karzinom im Mundhöhlen-/Rachenbereich. Die Zahl der Sterbefälle lag im Jahr 2010 bei 5020 (Kaatsch et al., 2013). Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland 12940 Menschen an einem Karzinom im Mundhöhlen-/Rachenbereich und die Zahl der Sterbefälle lag im Jahr 2012 bei 5393. Das Robert Koch-Institut schätzte in diesem Bericht die Zahl der Neuerkrankungen für 2016 auf 14200 (Kaatsch et al., 2015) .

Somit ist auch in Deutschland eine steigende Erkrankungsrate erkennbar.

Obwohl die Mundhöhle für eine visuelle Inspektion gut zugänglich ist, werden orale Plattenepithelkarzinome oft erst in späten Phasen diagnostiziert. Dadurch verschlechtern sich Prognose und Behandlungsergebnisse. Eine Früherkennung würde bessere Chancen und Ergebnisse im Hinblick auf Überlebensrate und Lebensqualität erzielen (Allen and Farah, 2015). Schon bei einer verzögerten Diagnostik von mehr als vier Wochen verschlechtert sich die Prognose bereits deutlich. In frühen Stadien sind Monotherapien noch möglich, während in späten Stadien bereits multimodale Therapien notwendig sind. Diese sind aggressiver und haben eine höhere Einschränkung der Lebensqualität zu Folge (Driemel et al., 2007). Therapie der Wahl ist die Operation. Aufgrund der Möglichkeit eines lokoregionalen Rezidivs wird in einigen Fällen auch eine adjuvante Strahlentherapie oder Chemotherapie empfohlen (Wang et al., 2013). Dies kann auch der Fall sein bei sehr großer Ausdehnung des

Tumors, bei Befall der lokoregionären Lymphknoten, bei perineuraler Invasion, bei Gefäßinvasion oder bei knappen Resektionsrändern (Wolff et al., 2012). Wie schon erwähnt stellt die Standardtherapie die Operation dar (Argiris et al., 2008). Bei einem weit fortgeschrittenen Stadium kann es sein, dass der Tumor inoperabel ist oder eine Resektion nicht im Einklang mit der damit verbundenen funktionellen Beeinträchtigung steht. In diesen Fällen ist eine Radiotherapie oder eine simultane Radio-Chemotherapie die Alternative. Ist es nur noch möglich ein palliatives Ergebnis zu erzielen, kann eventuell eine Resektion von inoperablen Tumoren oder von ausgedehnten Rezidivtumoren die Lebensqualität verbessern (Hullmann and Reichert, 2011).

Eine wesentliche Ursache der diagnostischen Verzögerung ist die lange symptomarme Phase in den frühen Stadien. Daher ist ein fundiertes Wissen des Arztes wichtig, um beim Auftreten der ersten Symptome frühzeitig reagieren zu können. Ziel ist es, die Zeitspanne der Diagnosestellung zu verringern um somit den Beginn der Behandlung so früh wie möglich einzuleiten (Friedrich, 2010). Wie bereits erwähnt kann die Mundhöhle leicht durch visuelle und taktile Überprüfung untersucht werden. Diese Möglichkeit lässt es rein theoretisch zu, Mundhöhlenkrebs frühzeitig zu diagnostizieren. Ein Bericht zu einer Befragung von Zahnärzten in Brasilien, warum es trotzdem zu einer Verzögerung der Diagnose gekommen ist, lieferte folgendes Ergebnis: Als Hauptgründe wurden angegeben, dass niemals zuvor eine Biopsie durchgeführt wurde und dass auch ein Mangel an Wissen bei der technischen Herangehensweise bestünde. 74,1% gaben an, dass sie sich als unfähig einstufen, eine Biopsie zu entnehmen (Traebert and Traebert, 2015).

Eine weitere Möglichkeit liefert die zytologische Diagnostik. Bei der Bürstenbiopsie kann mit einer Bürste als Entnahmeträger nichtinvasiv, schnell und kostengünstig eine Probe von zusammenhängenden Epithelfragmenten und tiefen Epithelzellen des oralen Plattenepithels genommen werden. Diese Methode ist wiederholbar und bietet die Möglichkeit sowohl zur Aufdeckung des oralen Plattenepithelkarzinoms und dessen Präkursorläsionen als auch zur engmaschigen Kontrolle von Präkursorläsionen. Bei positivem Befund einer Bürstenbiopsie oder bei weiterem Wachstum der Läsion mit negativem Befund, sollte eine Überweisung an eine Fachklinik erfolgen, damit eine Skalpellbiopsie durchgeführt wird. Die Skalpellbiopsie stellt den Goldstandard dar und ein histopathologisches Ergebnis liefert eine

Einleitung

definitive Diagnose (Hullmann et al., 2007). Die Skalpelliopsie ist jedoch insbesondere für hoch verdächtige Läsionen gedacht und kann nicht für eine Vielzahl von klinisch unspezifischen Läsionen, für die weniger invasive Methoden zur Verfügung stehen, fungieren (Mehrotra and Gupta, 2011).

1.1.2 TNM Klassifikation

Die TNM Klassifikation von Kopf und Hals ist ein anatomisches Staging System, dass sowohl die Ausdehnung des Primärtumors (T) als auch die Ausbreitung in Lymphknoten (N) und Metastasen (M) mit einbezieht. Das histologische Ergebnis, die zelluläre Differenzierung des Tumors (Grading), die Lokalisation und Größe, die lokale Ausdehnung und die betroffene Zahl an Lymphknoten oder das Vorliegen von Fernmetastasen spielen eine zentrale Rolle bei der Überlebensrate (Godeny, 2014). Nachfolgend die TNM Klassifikation oraler Plattenepithelkarzinome durch die *Union for International Cancer Control* (nach Hullmann und Reichert):

T - Primärtumor

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung und maximale Invasionstiefe ≤ 5 mm
T2	Tumor > 2 , jedoch ≤ 4 cm in größter Ausdehnung und maximale Invasionstiefe ≤ 10 mm Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung und maximale Invasionstiefe > 5 mm aber ≤ 10 mm.
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung oder maximale Invasionstiefe > 10 mm
T4a	Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle oder Gesichtshaut
N - regionäre Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
N1	Metastase(n) in solitären ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm in größter Ausdehnung ohne extranodale

	Ausbreitung
N2a	Metastase(n) in solitären ipsilateralen Lymphknoten, >3 cm, jedoch ≤6 cm in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner >6 cm in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner >6 cm in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, >6 cm in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung Metastasen in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: Überblick über die TNM Klassifikation in Anlehnung an die UICC (Hullmann and Reichert, 2011). Rot markierte Bereiche beziehen sich auf die aktuelle TNM Klassifikation von 2017 (Wittekind, 2017).

Die hier vorgestellte TNM-Klassifikation (nicht rot markierte Bereiche) diene als Grundlage für die Erhebung und Auswertung der Daten. 2017 wurde durch die UICC eine Erneuerung der TNM-Klassifikation vorgestellt, die nicht Bestandteil der Datenerhebung war (Wittekind, 2017). Weitere Verfahren sind bildgebenden Verfahren wie Orthopantomogramm, Sonographie des Halses, Kopf-Hals-CT mit Kontrastmittel oder ein MRT. Diese sollten zur genaueren Befunddarstellung eingesetzt werden. Eine Thoraxröntgenaufnahme und eine Abdomensonographie

dienen zum Ausschluss von Fernmetastasen. Bei sehr großen Tumoren mit Verdacht auf Fernmetastasierung zeigt es sich sinnvoll, eine Positronenemissions-computertomographie durchzuführen. Ferner können metachrone Zweittumoren durch eine Pharynxspiegelung und eine Panendoskopie ausgeschlossen werden. Eine zahnärztliche Untersuchung sollte im Hinblick auf eine mögliche Bestrahlung durchgeführt werden, um eine Osteoradionekrose zu vermeiden (Hullmann and Reichert, 2011). Unerlässlich für die Planung einer Therapie ist eine zuvor durchgeführte Skalpelli-biopsie (Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009). Diese stellt wie bereits erwähnt nach wie vor den „Goldstandard“ der Diagnosefindung dar. Im Anschluss einer definitiven Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms erfolgt das Tumorstaging und die damit verbundene Einteilung gemäß der TNM Klassifikation (Hullmann and Reichert, 2011).

Da viele Patienten erst in fortgeschrittenen Stadien einen Arzt konsultieren verschlechtern sich ihre Heilungschancen und aggressive Methoden müssen oftmals angewandt werden (Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009). Die Einstufung des Befundes in die TNM Klassifikation spielt eine zentrale Rolle im Hinblick auf die Therapieplanung und die Überlebensprognose.

Einen enormen Belastungsfaktor stellt meist die durch die Behandlungsfolgen sehr eingeschränkte Lebensqualität der Betroffenen dar. Patienten, die ihre Diagnose in fortgeschrittenen Stadien erhalten, haben eine viel schlechtere Lebensqualität als diejenigen, die die Diagnose in frühen Stadien erhalten (LeHew et al., 2010). Die 5-Jahres-Überlebensrate - in Anlehnung an die Daten (1973-1988) von SEER des National Cancer Institute - beträgt 81,9% für Patienten, deren Tumor lokal noch begrenzt ist. Liegt bereits eine regionale Ausbreitung vor, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch bei 46,4%. Sind schon entfernte Metastasen vorhanden, fällt der Prozentsatz auf 21,1% ab (Neville and Day, 2002).

In Anbetracht der Wichtigkeit der frühen Diagnostik von oralen Plattenepithelkarzinomen beziehungsweise von epithelialen Vorläuferläsionen mit einem Entartungsrisiko ist eine differenzierte Histopathologie von enormer Bedeutung.

1.1.3 Histopathologische Einteilung der Vorläuferläsionen

Die aktuelle Nomenklatur oraler und laryngealer Vorläuferläsionen der WHO Klassifikation 2005 umfasst drei Graduierungssysteme:

WHO Klassifikation 2005	squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN)	Ljubljana-Klassifikation squamöse intraepitheliale Läsion (SIL)
Squamöse Hyperplasie	-	Squamöse (einfache) Hyperplasie
Leichte Dysplasie	SIN I	Basale und parabasale Hyperplasie (abnorme Hyperplasie)
Mittelgrade Dysplasie	SIN II	Atypische Hyperplasie (Risikoepithel)
Schwere Dysplasie	SIN III	Atypische Hyperplasie (Risikoepithel)
Carcinoma in situ	SIN III	Carcinoma in situ

Tabelle 2: Nomenklatur der drei Graduierungssysteme übernommen von Driemel (Driemel et al., 2006).

Das Ergebnis verschiedener Studien zeigte, dass dieses System mit unterschiedlichen Grundlagen, verschiedenen morphologischen Kriterien und unterschiedlichen Terminologien zukünftig nicht zuverlässig verwendet werden kann. Vorgeschlagen werden vier Schritte, die zu einer Vereinheitlichung der Klassifikation führen sollen (Gale et al., 2014).

1. Die Klassifikation sollte zwei Stufen beinhalten: low-grade und high-grade. Speziell für den Larynx sollte es eine weitere Stufe geben: Carcinoma in situ
2. Die Terminologie sollte vereinheitlicht werden. Als bevorzugt vorgeschlagen wird hierbei der Begriff squamöse intraepitheliale Läsion an Stelle von Neoplasie.

3. Alle morphologischen Kriterien für die verschiedenen Stufen (low-grade, high-grade, Carcinoma in situ) sollten klar definiert werden.
4. Über das optimale Behandlungskonzept sollte zwischen Klinikern und Pathologen Einigkeit bestehen. Dabei sollte sowohl Graduierung und der jeweilige Bereich in der Kopf-Hals-Region beachtet werden.

Gale hat eine einheitliche Klassifikation und Terminologie für den Kopf-Hals-Bereich zum Ziel (Gale et al., 2014).

1.2 Epitheliale Präkursorläsionen

Einige Plattenepithelkarzinome entwickeln sich auf dem Boden einer gesunden Mundschleimhaut. Die Mehrheiten der Plattenepithelkarzinome entwickeln sich aus Vorläuferläsionen. Bei Erkrankungen, die allgemein mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen besteht dementsprechend auch die Wahrscheinlichkeit an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zu erkranken (Driemel et al., 2007). Einige dieser präkanzerösen Konditionen sind in der unten stehenden Tabelle (Tabelle 3) aufgelistet.

Grundsätzlich werden präkanzeröse Konditionen von präkanzerösen Läsionen unterschieden (Reichart, 2003a).

präkanzeröse Konditionen	präkanzeröse Läsionen
<p><i>Erkrankungen mit erhöhtem Krebsrisiko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sideropenische Dysphagie (Plummer-Vinson-Syndrom oder Patterson-Kelly Syndrom) • orale Lichen planus (OLP) • orale submuköse Fibrose (OSF) • Syphilis • diskoider Lupus erythematosus • Xeroderma pigmentosum • Epidermolysis bullosa 	<p><i>veränderte Morphologie des Gewebes, die mit einer erhöhten Entartungswahrscheinlichkeit einhergeht</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukoplakie und deren Unterformen • Erythroplakie

Tabelle 3: präkanzeröse Kondition und präkanzeröse Läsionen - eine Übersicht (Reichart, 2003a).

Eine präkanzeröse Kondition besitzt in vielen Fällen eher eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Transformation in ein Karzinom. Auffällig sind hierbei jedoch oft eine epitheliale Atrophie, eine erhöhte mitotische Aktivität sowie das Herunterfahren der Reparaturmechanismen (Reichart, 2003a).

Die WHO verzichtet nun auf die Unterscheidung zwischen Läsion und Kondition (Ben Slama, 2010). Seit der WHO Klassifikation 2005 gilt der einheitlicher Terminus „*epitheliale Präkursorläsionen*“ für die Risikoläsionen der Mundschleimhaut. Zuvor kursierten viele verschiedene Bezeichnungen unter anderem Präkanzerosen, Dysplasien und prämaligne Läsionen (Driemel et al., 2006). Die häufigste davon stellt die Leukoplakie dar, wohingegen die Erythroplakie eher seltener ist (Ben Slama, 2010). Ein detailliertes Erscheinungsbild einer Leukoplakie und eines Plattenepithelkarzinoms im Frühstadium liefert Halbritter in einem Artikel über Risikoläsionen der Mundschleimhaut. Bei einer klinischen Untersuchung beschreibt er dabei die Leukoplakie mit leichter Epitheldysplasie als eine weißliche, nicht abwischbare Schleimhautveränderung mit einer peripheren Rötung. Zudem dominiert eine inhomogene, noduläre Oberfläche. Ein grauweißlicher Schleier, der auf Zug verschwindet stellt sich am Planum buccale der Mundschleimhaut dar.

Das klinische Erscheinungsbild des Plattenepithelkarzinoms im Frühstadium beschreibt er als eine weißlich-graue Schleimhautveränderung, die nicht abwischbar ist. Auffällig sind ein roter Randwall und eine leichte Erhabenheit. Indurationen sind nicht vorhanden. Weißlichgraue Schleimhautveränderungen am Planum buccale dahingegen verschwinden unter Zug (Halbritter et al., 2007).

Nennenswert sind in diesem Zusammenhang der Lichen planus und die orale submuköse Fibrose. Der Lichen planus ist eine chronische, entzündliche, mucocutane Erkrankung deren Prävalenz zwischen 0,1% und 2,2% liegt. Diese Definition geht auf die Arbeitsgruppe von Rajentheran zurück, wobei die präkanzeröse Kondition als strittig gilt. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich daraus ein Karzinom entwickelt liegt zwischen 0% und 5,6% (Reichart, 2003a).



Abbildungen 3/4: Oraler Lichen planus (OLP) mit Wickhamschen Streifenzug.

Eine Immunantwort als Folge von Amalgam- und Goldrestorationen, Medikamenten sowie bakteriellen und viralen Infektionen liegt diesem zugrunde. Auch eine Immunsuppression kann ausschlaggebend sein (Reichart, 2003a). Allen unterscheidet in einem Artikel zwischen einer oralen lichenoiden Reaktion und dem oralen Lichen planus. Eine Transformation folgert er eher ausgehend von einer oralen lichenoiden Reaktion als von einem Lichen planus (Allen, 1998).

Mit einem Prozentanteil von 7,6% liegt die höchste Wahrscheinlichkeit der Umwandlungsrate der präkanzerösen Konditionen bei der oralen submukösen Fibrose, eine chronisch-progressive Erkrankung, die sich im oralen Weichgewebe befindet. Diese entsteht unter anderem durch das Betelnusskauen (Reichart, 2003a).

Die Leukoplakie wird als eine weiße Veränderung definiert, die nicht anderen Erkrankungen zuordenbar ist und deren Prävalenz zwischen 1% und 5% liegt (Halbritter et al., 2007).



Abbildungen 5/6: Homogene Leukoplakie

Eine Erythroplakie ist eine rote Veränderung, die auch keiner anderen Krankheit zugeordnet werden kann (Halbritter et al., 2007). Klinisch erscheint diese als eine flache, eingesenkte erythematöse Veränderung der Schleimhaut (van der Waal, 2010).

Der Begriff Leukoplakie wurde schon oft kontrovers diskutiert und als konfus bezeichnet, sodass einige Kliniker den Terminus „Leukoplakie“ nun vermeiden. Neville betont, dass die Definition der Leukoplakie nur in Bezug zu einer klinische

Untersuchung gilt und niemals in Verbindung zu einer histopathologischen Untersuchung gesetzt werden darf (Neville and Day, 2002), sie stellt also keine histopathologische Diagnose dar. Die Leukoplakie tritt wie bereits erwähnt sehr häufig auf, wohingegen die Erythroplakie eher selten vorkommt (Ben Slama, 2010). Das Entartungsrisiko der Leukoplakie liegt zwischen 2,2% und 17,5% liegt. Bei Rauchern tritt eine Leukoplakie sechs Mal häufiger auf als bei Nichtrauchern. Sie kann außerdem in eine homogene und inhomogene Form eingeteilt werden (Halbritter et al., 2007). Das klinische Erscheinungsbild einer homogenen Leukoplakie ist flach, dünn und einheitlich weiß, das einer inhomogenen Leukoplakie wird als unregelmäßig flach, knötchenförmig in weißer und roter Erscheinung beschrieben (van der Waal, 2010). Die inhomogene Leukoplakie besitzt eine höhere Wahrscheinlichkeit zu entarten (Halbritter et al., 2007). Dies wird auch in einer Studie von Holmstrup bestätigt, wobei er einer inhomogenen Leukoplakie ein siebenfach höheres ($OR=7$) Risiko zuordnet maligne zu entarten im Vergleich zu einer homogenen Leukoplakie. Außerdem wird hierbei festgestellt, dass bei einer Größe der Läsion ab 200 mm^2 ein 5,4 faches Risiko für eine maligne Entartung besteht (Holmstrup et al., 2006).

Sowohl bei einer Erythroplakie als auch bei einer Erythroplakie mit weißen Bestandteilen - Erythroleukoplakie - kann bereits eine Epitheldysplasie oder sogar schon ein Carcinoma in situ vorliegen (Halbritter et al., 2007). Eine Erythroleukoplakie stellt eine Form der inhomogenen Leukoplakie dar. Das klinische Erscheinungsbild ist hierbei unregelmäßig flach - gesprenkelt - oder knötchenförmig (van der Waal, 2010). Küffer und Lombardi bestätigen das hohe Risiko der Erythroplakie für eine maligne Entartung. Das Ergebnis einer Biopsie liefert fast immer eine Dysplasie oder ein mikroinvasives Plattenepithelkarzinom (Küffer and Lombardi, 2002). Für eine Erythroplakie und Erythroleukoplakie liegt jedoch eine geringe Prävalenz vor. Auch Hosni bestätigt, dass bei dem Ergebnis einer histopathologischen Untersuchung schon das Stadium einer Epitheldysplasie oder eines invasiven Karzinoms vorliegt. Hosni schreibt diesen Läsionen die höchste Wahrscheinlichkeit für eine maligne Entartung zu (Hosni et al., 2009). Die Transformationsrate - über 10 Jahre gesehen - für die Erythroplakie liegt zwischen 14% und 50% (Grajewski et al., 2010). Scully gibt den Prozentsatz des

Entartungsrisiko einer Erythroplakie sogar mit bis zu 85% an (Hullmann and Reichert, 2011)

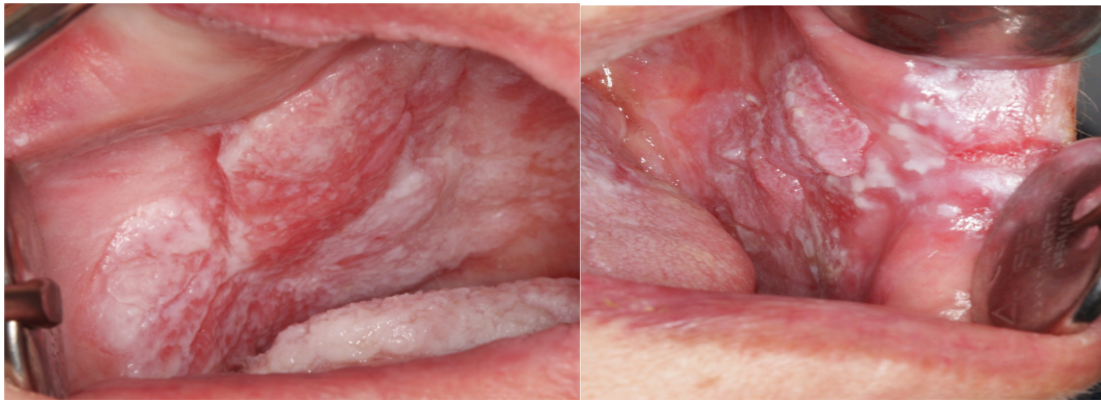


Abbildungen 7/8: Erythroplakie



Abbildungen 9/10: Erythroleukoplakie

Eine ebenfalls hohe Transformationstendenz besitzt die proliferative verruköse Leukoplakie – eine seltene Variante der oralen Leukoplakie. Hierbei sind am häufigsten die Wangenschleimhaut, der zahnlose Alveolarfortsatz und die Gingiva propria betroffen (Reichart and Philipsen, 2003b). Die proliferative verruköse Leukoplakie stellt einen Subtyp der verrukösen Leukoplakie dar und gehört zur der inhomogenen Leukoplakien. Klinisch imponiert eine weiße, gleichmäßige Erscheinung. Im Unterschied zu einer Leukoplakie besitzt diese jedoch eine verruköse Struktur (van der Waal, 2010).



Abbildungen 11/12: proliferative verruköse Leukoplakie

homogene plane Leukoplakie

- Akanthose
- Hyperkeratose
- Parakeratose
- Keine Epitheldysplasie

proliferative verruköse Leukoplakie

- papillomatöse Epithelveränderung
- geringe Dysplasie
- subepitheliale Infiltration mit immunkompetenten Zellen

Tabelle 4: Unterschied der homogenen planen Leukoplakie und einer proliferativen verrukösen Leukoplakie (Reichart and Philipsen, 2003b).

Nachfolgend werden vier Stadien, die bei der Entstehung einer proliferativen verrukösen Leukoplakie durchlaufen werden in Anlehnung an Reichart dargestellt:

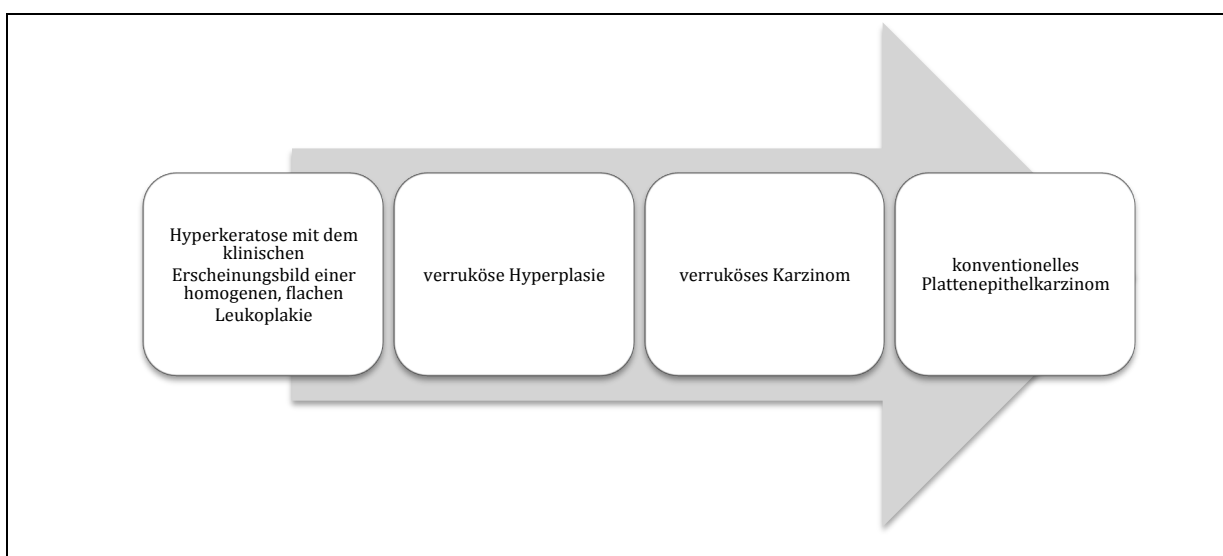


Abbildung 13: Entstehung einer proliferativen verrukösen Leukoplakie (Reichart and Philipsen, 2003b).

Reichart weist darauf hin, dass laut der Arbeitsgemeinschaft von Schepman 5% der Leukoplakien in ein Plattenepithelkarzinom übergehen. Die Ergebnisse beziehen sich auf eine Betrachtung über einen Zeitraum von fünf Jahren. Im Vergleich dazu stellt er den von Hansen und Silverman genannten Prozentsatz von fast 100%, der die Wahrscheinlichkeit der Transformation einer proliferativen verrukösen Leukoplakie in ein Plattenepithelkarzinom angibt. Die Therapie ist äußerst problematisch. Zum einen aufgrund einer sehr hohen Rezidivrate und zum anderen aufgrund der schlechten Prognose wegen des hohen Entartungsrisikos (Reichart and Philipsen, 2003b). Statistisch gesehen, gehen einige Risikofaktoren mit einer wesentlich höheren Wahrscheinlichkeit einher, dass eine Leukoplakie zu einem Plattenepithelkarzinom entartet. Diese fasst van der Waal in einem Artikel zusammen (van der Waal, 2010).

- weibliches Geschlecht
- Leukoplakie seit einem längeren Zeitraum
- Leukoplakie bei Nichtrauchern
- Lokalisation: Zunge/Mundboden
- größer als 200mm²
- nicht homogener Typ
- epitheliale Dysplasie
- DNA Aneuploidie

Nachfolgend sollen die im Text bereits genannten Entartungsrisiken im Vergleich zueinander dargestellt werden:

Läsion/Kondition	Entartungsrisiko
proliferative verruköse Leukoplakie	100%
Erythroplakie	85%
Leukoplakie	2,2-17,5%
orale submuköse Fibrose	7,6%
Lichen planus	0-5,6%

Tabelle 5: Übersichtsdarstellung, der im Text bereits genannten Entartungsrisiken.

Bevorzugte Lokalisationen des oralen Plattenepithelkarzinoms sind bekannt und liefern eine Hilfestellung bei der Vorsorgeuntersuchung:

Lokalisation	Prozentanteil der Läsionen
Mundboden	28,0
Alveolarfortsatz OK/UK	23,4
Zungenrand	22,9
Planum buccale	8,6
Palatum molle	6,3
Palatum durum	5,7
Zungenkörper	4,0
Unterlippe	1,1

Tabelle 6: Auswertung der Läsionen (n=175) nach Lokalisation (Bornstein et al., 2005)

Rikardsen nennt als Lokalisationen ebenso die bewegliche Zunge, den Mundboden und den Alveolarkamm. Interessant ist auch die Erkenntnis, dass häufig bei Rauchern und Trinkern der Mundboden befallen war, wohingegen bei Nichtrauchern und abstinenter Patienten eher die bewegliche Zunge befallen war (Rikardsen et al., 2014). Auch Llewellyn berichtet in einer Studie, dass die Lokalisation der Plattenepithelkarzinome bei der Mehrheit seiner Patienten an der Zunge und im Mundboden zu beobachten war (Llewellyn et al., 2004). Diese Lokalisationen - Zunge und Mundboden - wurden auch in einer anderen Studie bestätigt, wovon 95% ein Plattenepithelkarzinom waren (Llewellyn and Mitchell, 1994). Auch Lumerman hebt Zunge und Mundboden als die häufigsten Lokalisationen hervor (Lumerman et al., 1995).



Abbildung 14: Plattenepithelkarzinom (PECA) an der Unterseite der Zunge



Abbildungen 15/16: PECA am Zungenrand mit Übergriff auf den Mundboden



Abbildung 17: PECA im Mundboden

1.3 Risikofaktoren

Plattenepithelkarzinome von Kopf und Hals werden zu 75% mit Tabak und Alkohol in Verbindung gebracht (Argiris et al., 2008, Grant et al., 2010). Bornstein belegt diese Hauptrisiken durch eine Studie, in der von 94 an einem Plattenepithelkarzinom erkrankten Patienten 56 rauchten, 48 regelmäßig Alkohol tranken und 41 angaben beides zu konsumieren. Raucher besitzen somit ein zwei bis viermal höheres Risiko an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken. Bei Personen, die sowohl rauchen als auch trinken besteht ein sechs bis 15 mal höheres Risiko. Bornstein belegt diese Feststellungen mit nachfolgender Theorie: Durch den Alkohol werden extrazelluläre Lipide in der Mundschleimhaut gelöst. Somit verändert sich der zelluläre Zusammenhang und Karzinogene wie aromatische Kohlenwasserstoffe und tabakspezifische N-Nitrosamine können leichter die Schleimhaut durchdringen (Bornstein et al., 2005). 83% der Zahnärzten gaben in einer Studie an, dass sie sich verpflichtet fühlen ihren Patienten bei einer Raucherentwöhnung zu unterstützen und 49% fühlen sich ebenso verpflichtet bei der Entwöhnung von Alkoholabusus zu helfen (Decuseara et al., 2011).

Weitere Risiken stellen das Kauen der Betelnuss, sowie der Konsum von rauchfreiem Tabak dar. Ein geringeres Risiko liegt bei übermäßigem Verzehr von Obst und Gemüse vor. Zu bedenken ist auch ein genetisches Risiko, da das Plattenepithelkarzinom im Kopf und Hals Bereich auch oft spontan auftritt. Ebenso besteht ein Risiko für Personen, die an folgenden Krankheiten leiden:

- hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom
- Li Fraumeni Syndrom
- Fanconi Anämie
- Louis-Bar-Syndrom

Ein relativ neuer Aspekt im Hinblick auf die Risikofaktoren verweist auf HPV 16 und zu einem geringeren Teil auch HPV 18. Hierbei ist besonders hervorzuheben, dass das Plattenepithelkarzinom bei Personen auftritt, die weder rauchen noch trinken (Argiris et al., 2008). Im Jahr 2011 wurde laut International Research Agency of Cancer and National Cancer Institute USA HPV 16 als ein eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms im oropharyngealen Bereich vorgestellt (Jelichovschi et al., 2015).

Der „neue“ Patient mit der Diagnose Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich ist ein Mann mittleren Alters mit einem höheren sozialen Status, Nichtraucher und Nichttrinker. HPV ist sexuell übertragbar. Somit liegen hier die Risiken im Oralsex, ständig wechselnden sexuellen Partnern und im ungeschützten Geschlechtsverkehr. Auch Drogenmissbrauch wird als Risiko genannt (Jelihovschi et al., 2015). Bei etwa 25% der Erkrankten liegt HPV in der DNA vor. HPV positive Tumoren sprechen besser auf eine Strahlen- und/oder Chemotherapie an und sind durch Immunüberwachung mit tumorspezifischen Antigenen eher beeinflussbar als HPV negative Tumoren. Ein potentieller Ansatz in der Prävention besteht in einer Impfung gegen HPV (Argiris et al., 2008). Ein Plummer-Vinson Syndrom stellt ebenfalls ein Risikofaktor dar (Neville and Day, 2002).

Die nun folgende Auflistung hebt die intensive Auseinandersetzung möglicher Risikofaktoren für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms hervor:

Risikofaktor	Autor
Tabak	(Epstein, 2014)
	(Hertrampf et al., 2014)
	(Rikardsen et al., 2014)
	(Kaatsch et al., 2013)
	(Decuseara et al., 2011)
	(Friedrich, 2010)
	(Grant et al., 2010)
	(Argiris et al., 2008)
	(Bornstein et al., 2005)
	(Llewellyn et al., 2004)
	(Horowitz et al., 2000)
	(Dimitroulis et al., 1992)
	(Thompson, 1989)
Alkohol	(Bagnardi et al., 2015)
	(Epstein, 2014)
	(Hertrampf et al., 2014)
	(Rikardsen et al., 2014)
	(Kaatsch et al., 2013)

	<p>(Decuseara et al., 2011)</p> <p>(Friedrich, 2010)</p> <p>(Grant et al., 2010)</p> <p>(Argiris et al., 2008)</p> <p>(Bornstein et al., 2005)</p> <p>(Llewellyn et al., 2004)</p> <p>(Horowitz et al., 2000)</p> <p>(Dimitroulis et al., 1992)</p> <p>(Thompson, 1989)</p>
HPV 16 und 18 (Oropharynxkarzinom)	<p>(Jelihovschi et al., 2015)</p> <p>(Epstein, 2014)</p> <p>(Hertrampf et al., 2014)</p> <p>(Rikardsen et al., 2014)</p> <p>(Kaatsch et al., 2013)</p> <p>(Argiris et al., 2008)</p>
Betelnusskauen	<p>(Argiris et al., 2008)</p> <p>(Llewellyn et al., 2004)</p> <p>(Thompson, 1989)</p>
Rauchfreier Tabak	<p>(Schulz et al., 2009)</p> <p>(Argiris et al., 2008)</p>
Familiäre Erbe	<p>(Kaatsch et al., 2013)</p> <p>(Argiris et al., 2008)</p> <p>(Llewellyn and Mitchell, 1994)</p>
Eisenmangelanämie	<p>(Reichart, 2003a)</p> <p>(Neville and Day, 2002)</p>
Arsenexposition	<p>(Kim et al., 2013)</p> <p>(Watson and Creamer, 2004)</p> <p>(Reichart, 2003a)</p>
Vorstufe einer Epithelläsion	<p>(Hertrampf et al., 2014)</p> <p>(Macpherson et al., 2003)</p>
Bestrahlung	<p>(Llewellyn and Mitchell, 1994)</p>
höheres Alter	<p>(Hertrampf et al., 2014)</p> <p>(Macpherson et al., 2003)</p>

Trauma	(Perry et al., 2015) (Macpherson et al., 2003)
Reibstellen von Prothesen	(Perry et al., 2015) (Kaatsch et al., 2013) (Macpherson et al., 2003) (Thompson, 1989)
Sonneneinstrahlung	(Hertrampf et al., 2014) (Kaatsch et al., 2013) (Llewelyn and Mitchell, 1994)

Tabelle 7: Risikofaktoren für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms

In Schweden lief hinsichtlich möglicher Risikofaktoren eine Studie von Rosenquist. Hierbei wurden einige Risikofaktoren, die in Verbindung mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und des Oropharynx gebracht werden explizit beurteilt:

Risikofaktor	OR	95%CI
durchschnittliche Mundhygiene	2,0	1,1-3,6
schlechte Mundhygiene	5,3	2,5-11,3
mehr als fünf defekte Zähne	3,1	1,2-8,2
mehr als 20 fehlende Zähne	3,4	1,4-8,5
defekte oder fehlerhafte Totalprothese	3,8	1,3-11,4
mehr als 350g Alkohol pro Woche	2,6	1,3-5,4
mehr als 11 – 12 Zigaretten pro Tag	2,4	1,3-4,1
HPV	63	14-280
Reduktion des Risikos: regelmäßige Zahnpflege	0,4	0,2-0,6

Tabelle 8: Ergebnisse einer Studie in Schweden zu bestimmten Risikofaktoren für ein Plattenepithelkarzinom (Rosenquist, 2005).

Auf Grund der erläuterten Risikofaktoren sind vor allem die Symptome wichtig, die durch den Zahnarzt im Hinblick auf eine Frühdiagnostik verlässlich abgeklärt werden sollten.

Risikofaktor	Symptome
Tabakkonsum: rauchen oder kauen	<ul style="list-style-type: none"> • weiße/rote Läsion • wunde Stelle im Mundbereich • „Masse“ länger als zwei Wochen
Betelnusskauen	Blutungen im Mund-Hals-Bereich
Alkoholkonsum	Schmerz/Taubheit unilateral
HPV 16/18 (sexuelle Aktivität)	Einschränkung der Beweglichkeit des beteiligten Gewebes
Immuntherapie <ul style="list-style-type: none"> • medizinische Therapie • genetisch (z.B. bei Fanconi Anämie) • infektiös (z.B. bei HIV) 	Lockerung der Zähne
vorherige Kopf- Hals Bestrahlung Chemotherapie	„Masse“ am Hals
Vorstufe einer Epithelläsion (z.B. Lichen ruber)	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust • Halsschmerzen • Dysphagie • Dysphonie

Tabelle 9: Risikofaktoren und deren Symptome (Epstein, 2014).

Im Zusammenhang mit dem sozioökonomische Status zeigt eine Studie aus Schottland, dass sowohl Menschen aus benachteiligten Schichten, als auch Wohlhabende betroffen sind an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken (Grant et al., 2010). Van der Waal übernimmt dahingegen von Peacock und Chen, dass die

Mehrheit der Erkrankten von einem sozioökonomischen niedrigen Status stammt (van der Waal et al., 2011).

Risikofaktoren zu kennen und sich diese bewusst zu machen, sowie Symptome zu erkennen und einzuschätzen sind wichtige Faktoren für eine erfolgreiche Früherkennung. Der Patient in seiner Eigenverantwortung sollte dahingehend aufgeklärt werden, um in seiner Eigenverantwortung bei Verdacht aufmerksam reagieren zu können.

Nur so kann eine durch Früherkennung verbundene erhöhte Lebensqualität und Überlebensrate der Betroffenen verbessert werden (Grant et al., 2010).

1.4 Diagnostic delay

Grundsätzlich wird hierunter jegliche Verzögerung der Diagnose verstanden. Diese verspätete Diagnosestellung kann sowohl durch den Patienten selbst, („primary/patient's delay“) als auch durch den Arzt beziehungsweise durch das Versorgungssystem („professional/doctor's delay“) verursacht werden.

1.4.1 Diagnostic delay in der asymptomatischen Phase

Das Screening für Mundhöhlenkrebs wird von einem Arzt bei einem Patienten, der keine Symptome zeigt ausgeführt. Dieses Screening soll Aufschluss geben ob eine Wahrscheinlichkeit besteht, dass ein Patient an einer malignen Läsion erkrankt ist (Allen and Farah, 2015).

Hierzu liegt eine Befragung von Zahnärzten in Australien vor:

- 94,5% gaben an, dass Sie alle neuen Patienten auf Mundschleimhautveränderungen untersuchen.
- 85,7% gaben an, dass sie dies bei Recall Patienten vornehmen.
- 39,7% gaben an, dass sie gezielt das Screening nur bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren durchführen.

Da diese Daten auf eigenen Angaben der Zahnärzte beruhen, wird angenommen, dass der Anteil, der kein Screening vornimmt, größer ist (Allen and Farah, 2015).

Die Auswertung einer amerikanischen Studie zeigt, dass 89,2% eine Krebsvorsorge für asymptomatische Patienten durchführen. Mehr als ein Drittel gab an, dies bei Recall Patienten vorzunehmen (LeHew et al., 2010).

In einer Studie von Horowitz gaben 81% der Zahnärzte an, dass sie eine Untersuchung zur Prävention von pathologischen Geschehen bei allen Patienten über 40 Jahre bei ihrem ersten Termin durchführen. 78% führen diese Untersuchung bei Recall Patienten mit einem Alter über 40 Jahre durch (Horowitz et al., 2000).

Ein Teilnehmer aus einer Fokusgruppe berichtete:

„You tend to forget oral cancer screening because you're focusing on the crowns and bridges and fillings and implants, and you kind of leave all that [screening] education behind“ (Laronde et al., 2008).

Auffällig war auch, dass Zahnärzte, die vor weniger als zehn Jahren approbiert haben (49,4%), häufiger ein Screening durchführen als Zahnärzte, die vor mehr als zehn Jahren approbiert haben (37,6%) (Allen and Farah, 2015). Einige Allgemeinmediziner gaben an, dass sie die Mundhöhle nur dann untersuchen, wenn der Patient über Beschwerden klagt (94%) oder wenn bereits eine orale Vorläuferläsion bekannt ist (81%). 58% der Zahnärzte gaben an, immer eine Untersuchung der Mundhöhle vorzunehmen während ihrer Routineuntersuchung, 38% gaben an, dass sie diese nur gelegentlich durchführen (Macpherson et al., 2003).

Laut Angaben der meisten Zahnärzte werden Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt. Da die Diagnose jedoch überwiegend zu einem späten Zeitpunkt gestellt wird, werden diese wohl eher inkonsequent und nicht gründlich umgesetzt. Daher ist es notwendig die Gründe zu hinterfragen welche Barrieren eine eindeutige Diagnose erschweren. Hierbei wird an die Lehre appelliert den angehenden Zahnärzten ein fundiertes prädiagnostisches Wissen zu vermitteln und sowohl Studenten als auch Zahnärzten die Möglichkeit zu bieten ihr Wissen ganz besonders im Hinblick auf die Früherkennung kontinuierlich auf dem aktuellen Stand zu halten (LeHew et al., 2010).

Hindernisse für das Screening	Autor
Mangel an Ausbildung - Notwendigkeit von Training	(Allen and Farah, 2015) (Razavi et al., 2013) (Decuseara et al., 2011) (LeHew et al., 2010) (Macpherson et al., 2003)
Mangel an Selbstbewusstsein, die Untersuchung durchzuführen	(Allen and Farah, 2015) (Macpherson et al., 2003)
Mangel an Zeit	(Allen and Farah, 2015) (Laronde et al., 2008) (Macpherson et al., 2003)
Finanzielle Aspekte	(Allen and Farah, 2015)

Einleitung

Gespräch mit den Patienten -
Erklärung der Notwendigkeit -
aufkommende Angst des Patienten
Mangel an Patienteninformations-
broschüren über Prävention und
Früherkennung

(Jornet et al., 2015)
(Laronde et al., 2008)
(Macpherson et al., 2003)
(Decuseara et al., 2011)
(Laronde et al., 2008)

Tabelle 10: Gründe dafür, warum ein Screening nicht oder nur selten durchgeführt wird.

Eine weitere Möglichkeit eine Frühdiagnose in Gang zu setzen wäre eine Selbstuntersuchung der Patienten zu Hause. Vielen Patienten speziell im Ausland ist es durch das Versicherungssystem nicht möglich kostenfrei Routineuntersuchungen zu erhalten. Dieser Idee der Selbstuntersuchung ging man in Spanien nach: Patienten mit Risikofaktoren (Alkohol und Nikotin) wurde erklärt wie man relativ einfach von zu Hause aus vor einem Spiegel selbst die Mundhöhle untersuchen kann. Nach drei Monaten gaben 80,2% an, dass sie diese Untersuchung regelmäßig durchführen (Jornet et al., 2015).

1.5 Fragestellung der Arbeit

Aufgrund der Folgen und Risiken aber besonders auch wegen der verspäteten Diagnosestellungen, ist es sinnvoll sowohl dem Kliniker als auch dem Patienten eine Hilfestellung zu geben, um frühzeitig zu einem Befund zu gelangen.

Eine späte Diagnose hat oft den Grund, dass Mundhöhlenkarzinome zunächst keine typischen klinischen Symptome und Malignitätskriterien zeigen (Akbari et al., 2015).

Um die entscheidende Zeitspanne des patient's und doctor's delay wesentlich zu verkürzen müssen vor allem die Patienten über initiale Symptome und Beschwerden aufgeklärt werden, die in dieser klinischen Studie detailliert dargestellt werden. Zugleich muss der Behandler auf diese Symptome und Beschwerden möglichst schnell reagieren und diese abklären.

Außerdem müssen die Anfangssymptome in Zusammenhang mit den Befunden der jeweiligen Behandler gebracht werden. Wichtig ist hierbei auch den Stellenwert der Symptome aus Sicht des Behandlers im Vergleich dazu aus Sicht des Patienten zu bringen. Somit kann die Art der Symptome mit dem Ausprägungsgrad der Erkrankung in Relation gesetzt werden, um eventuelle Unterschiede in der Gewichtung der Beschwerden in Bezug auf die Wahrnehmung von Arzt und Patient in Einklang zu bringen. Ziel dieser Auseinandersetzung ist es sogenannte „Leitsymptome“ herauszuarbeiten.

Diese „Leitsymptome“ sollen es ermöglichen, ein diagnostic delay sowohl durch die Unwissenheit und Nachlässigkeit des Patienten selbst, als auch durch den Arzt zu verkürzen beziehungsweise zu verhindern. Außerdem soll ein Anstoß geschaffen werden auf die Ernsthaftigkeit der Situation hinzuweisen.

Auf lange Sicht wäre es wünschenswert, dass sowohl der Kliniker als auch der Patient selbst auf bestimmte Anzeichen geschult wird und bei spezifischen Symptomen sofort hellhörig wird. Ziel muss es sein, durch eine möglichst kurze Diagnosephase bestmögliche Heilungschancen zu gewährleisten.

2. Material und Methoden

Diese Studie ist den international anerkannten ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen verpflichtet.

Innerhalb eines Zeitraumes von einem Jahr wurden Patienten, die stationär in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Regensburg aufgenommen wurden und an einem oralen Plattenepithelkarzinom erkrankt waren über eventuell aufgetretene Symptome in den letzten 12 Monaten befragt.

Weitere Informationen zu der Erkrankung wurden aus der Akte und aus der Computerdatenbank entnommen. Die Datenerhebung fand von April 2015 bis April 2016 statt.

Außerdem wurde nach den behandelnden Ärzten der letzten 12 Monate des Patienten gefragt. Diese (Zahn-)Ärzte wurden kontaktiert um Angaben zu Befunden, den durchgeführten diagnostischen Maßnahmen und dem resultierenden Ergebnis zu erhalten.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien des Patientengutes

Um hinsichtlich der Symptombewertung ein vergleichbares Patientenkollektiv zu schaffen war es notwendig, sich auf vordefinierte Einschlusskriterien zu konzentrieren.

Einschlusskriterien:

- primäres Plattenepithelkarzinom im Bereich der Mundhöhle (unvorbehandelt oder R1/R2 reseziert)
- stationärer Aufenthalt in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Regensburg

Ausschlusskriterien:

- Rezidiv
- maligner Tumor in der Mundhöhle zuvor
- Patient befindet sich bereits in der Tumornachsorge
- Patient ist der deutschen Sprache nicht mächtig

2.2 Datenerhebung

Die Erfassung der Daten der in Frage kommenden Patienten erfolgte primär durch einen Fragebogen, der mit den Patienten während ihres stationären Aufenthalts in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Regensburg besprochen wurde und als Grundlage für die Reflexion diente. Zudem wurden Patientendaten durch Einsicht der ambulanten und stationären Akten sowie durch das Softwareprogramm SAP - Systemanalyse und Programmentwicklung - erhoben. Klinische Untersuchungsbefunde, interne Konsile, Beschlüsse des Tumorboards, Operationsberichte, histopathologische Befunde des Institutes für Pathologie, Entlassungsbriefe und Arztbriefe konnten somit in die Datenerhebung miteinbezogen werden.

Um die Daten der Patienten zu komplettieren wurden die behandelnden (Zahn-)Ärzte der letzten 12 Monate vor der Erstvorstellung in der Klinik miteinbezogen. Ein Anschreiben wurde verfasst, mit der Bitte um Bearbeitung des beiliegenden Fragebogens. Die Rücksendung wurde durch einen frankierten Briefumschlag erleichtert. Um die Datenerhebung rechtlich durchführen zu können, wurden die vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte von der Schweigepflicht befreit. Dazu lag eine Kopie der Einwilligungserklärung der Patienten zur Entbindung dieser bei.

2.3 Methode

Im Rahmen der **Studie** wurde ein Informationsblatt für Patienten, ein Patientenfragebogen, eine Einwilligungserklärung, ein Datenblatt für Patientendaten aus der Akte, ein Anschreiben für vorbehandelnde (Zahn-)Ärzte und ein Fragebogen für die vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte erstellt.

2.3.1 Methode der Patientendatenerfassung

Ziel war es, durch Sammlung von Daten mit Hilfe eines Fragebogens Symptome, die der Patient selbst bemerkt hat, zusammenzufassen, beziehungsweise diese in Korrelation mit den Tumorstadien zu bringen.

Fragebogen für den Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Angaben zu behandelnden (Zahn-)Ärzten der letzten 12 Monate • Angaben zu Symptomen (Mundgeruch/schlechter Geschmack, Schluckbeschwerden, Blutungen im Mund, Veränderung der Mundschleimhaut, Schwierigkeiten mit der Prothese, Schwellung im Mund- oder Halsbereich, Schmerzen oder Brennen im Mundbereich) • Angaben seit wann die Symptome auftraten • Angaben zu Schulabschluss und Geburtsland
Patientendatenblatt	<ul style="list-style-type: none"> • Krankenhaus ID, Geschlecht, Geburtsdatum • Erstvorstellung MKG Regensburg, Tumorlokalisation • Überweiser, Überweisungsdiagnose, Überweisungsdatum • Risikofaktoren (Nikotin, Alkoholkonsum, familiäre Prädisposition, orale Vorläuferläsionen/präkanzeröse Konditionen, Malignome anderer Lokalisation) • TNM Klassifikation (cT, cN, cM, G, pT, pN, L, V, Pn, R) • metachrone Karzinome • Therapie und Therapieziel

Tabelle 11: Auszug des Fragebogens für Patienten und des Datenblattes zur Extraktion von Patientendaten aus der Patientenakte/SAP

Zudem erhielten die Patienten ein Informationsblatt über die Studie und gaben eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie ab.

2.3.2 Methode der Erfassung der Daten der zuvor behandelnden (Zahn-)Ärzte

Ziel war es, durch Verwendung eines Fragebogens Symptome, die für den (Zahn-)Arzt auffällig waren, und erhobene Befunde zusammenzufassen. Von besonderer Bedeutung war dabei der Zeitpunkt, ab welchem diese von ärztlicher Seite her erkannt wurden. Dazu wurden die Patientenbesuche der letzten 12 Monate in chronologischer Reihenfolge erfasst.

Fragebogen (Eine Codierung des Fragebogens ließ Rückschlüsse auf den behandelnden (Zahn-)Arzt zu.)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungstermin und Behandlungsgrund • Beschwerden des Patienten (Mundgeruch, Schluckbeschwerden, Sprechbeschwerden, Blutungen im Mund, mucosale Veränderungen, veränderter Prothesensitz, orale oder zervikale Schwellung, Zahnverlust, Schmerzen oder Brennen im Mundbereich, Druckgefühl in Zunge oder Mundbereich, veränderte Motilität der Zunge, Taubheitsgefühl an Zähnen/Zunge oder Lippe, andere) • diagnostizierte Mundschleimhautveränderungen (keine, Ulzerationen, Leukoplakie, Erythem, Blasen, Gingivitis, Druckstelle, andere) • weitere Abklärung (Welche?, Ergebnis?, Überweisung?, Wann?)
--	---

Tabelle 12: Auszug des Fragebogens für (Zahn-)Ärzte

2.3.3 Verwaltung der Daten

Im Rahmen dieser Studie wurden personenbezogene Daten/Angaben verschlüsselt (pseudonymisiert) auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet.

Die Archivierung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programms EXCEL für Mac OS X. Dabei wurden 3 verschiedene Tabellen angelegt. Diese ermöglichten es, dass Angaben, durch die ein Rückschluss auf den Patienten oder den zuvor behandelnden Arzt gezogen werden konnten, getrennt von den erhobenen Daten gespeichert werden konnten.

Tabelle 1	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenname, Geburtsdatum, Adresse und eine ID, die zur Verschlüsselung dient • Namen und Adressen der zuvor behandelnden (Zahn-)Ärzte, Codierung dieser • Angaben, ob eine Patientenzustimmung vorliegt • Verwaltung, der eingegangenen Rückantworten der codierten Fragebögen
Tabelle 2 Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • ID, Codierung der (Zahn-)Ärzte, Alter, Geschlecht, Wohnort • Angaben der Patientendatenerfassung (vgl. 2.3.1) • 1. Termin bzgl. Symptom • Differenz: Überweisung – Vorstellung
Tabelle 3 (Zahn-)Ärzte	<ul style="list-style-type: none"> • ID, Codierung der (Zahn-)Ärzte • Angaben der Erfassung der Daten der zuvor behandelnden (Zahn-)Ärzte (vgl. 2.3.2)

Tabelle 13: Auszug aus den EXCEL Tabellen

2.4 Statistik

Die Auswertung der Daten sowie die Erstellung der Grafiken dazu erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 23. Hierzu wurden deskriptive Statistiken, Kreuztabellen und der Chi Quadrat Test durchgeführt.

2.5 Literaturrecherche

Die Recherche nach Literatur erfolgte in der Datenbank PubMed. Dabei wurde systematisch vorgegangen und die gelisteten Titel wurden nach inhaltlicher Relevanz ausgewählt. Als Keywords dienten „squamous cell carcinoma“, „oral cancer“, „symptoms“, „signs“, „early diagnosis“ sowie „diagnostic delay“.

Zudem wurden Leitlinien und Daten des Robert Koch-Institutes miteinbezogen.

3. Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung des Kollektivs

Von den 57 Patienten waren 18 weiblich und 39 männlich.

Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug 68 Jahre (Standardabweichung 11 Jahre), wobei der jüngste Patient 48 Jahre alt war und der älteste Patient 89 Jahre alt war.

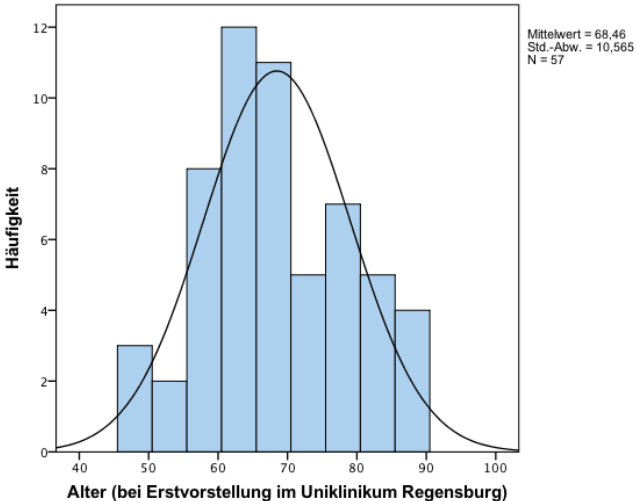
Patienten gesamt	57 (100%)
weiblich	18 (31,6%)
männlich	39 (68,4%)
Durchschnittsalter	68 Jahre
	
Tumorstadium pT1	24 (42,1%)
Tumorstadium pT2	12 (21,1%)
Tumorstadium pT3	3 (5,3%)
Tumorstadium pT4	12 (21,1%)
Keine Angabe zu Tumorstadium	6 (10,5%)

Tabelle 14: Überblick über das Patientenkollektiv
 Abbildung 18: Alter der Patienten

3.2 Symptome

3.2.1 Symptome aus der Sicht der Patienten

Darunter fallen alle Angaben bezüglich Symptomen, die der Patient selbst diagnostiziert hat (vgl. 2.3.1).

Jeder der 57 Patienten (100%) wurde über das Auftreten der in der nachfolgenden Tabelle stehenden Symptome befragt. Falls der Patient ein Symptom feststellen konnte, so fiel dieser in die Kategorie WAHR. Falls der Patient ein Symptom nicht feststellen konnte, so fiel dieser in die Kategorie FALSCH. An dem Beispiel Mundgeruch erklärt, bedeutet das: 57 Patienten (100%) wurden befragt, ob diese das Symptom Mundgeruch feststellen konnten. Auf die Frage antworteten sechs von 57 Patienten (10,5%) mit WAHR und 51 von 57 (89,5%) Patienten mit FALSCH. Eine Zeile muss somit addiert 57 befragte Patienten (100%) ergeben. Pro befragten Patient waren logischerweise Mehrfachnennungen an Symptomen möglich, sodass die Spalte WAHR oder FALSCH niemals 100% ergeben kann.

Dargestellt sind hier die Art der Symptome mit der jeweiligen Antwort WAHR oder FALSCH.

Art der Symptome	WAHR	FALSCH
Mundgeruch, schlechter Geschmack	6 (10,5%)	51 (89,5%)
Schluckbeschwerden	12 (21,1%)	45 (78,9%)
Blutungen im Mund	4 (7,0%)	53 (93,0%)
Veränderung der Mund- schleimhaut	36 (63,2%)	21 (36,8%)
Schwierigkeiten mit der Prothese	17 (29,8%)	40 (70,2%)
Schwellung im Mund- oder Halsbereich	16 (28,1%)	41 (71,9%)
Schmerzen oder Brennen im Mundbereich	35 (61,4%)	22 (38,6%)

Tabelle 15: Direkter und prozentualer Anteil der Symptome aus der Sicht der Patienten selbst

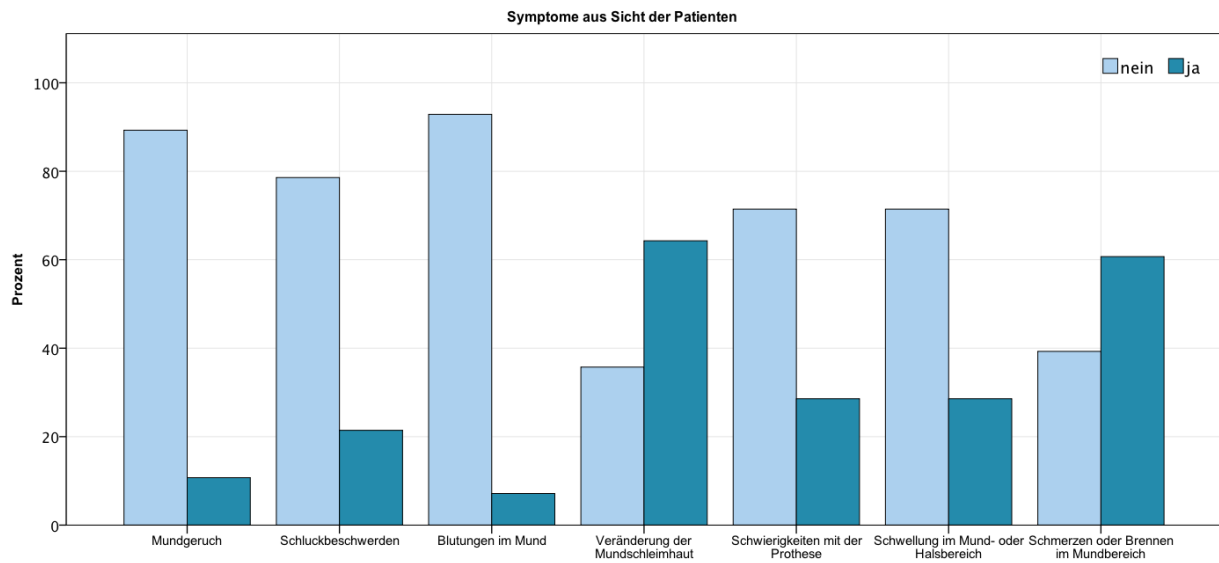


Abbildung 19: Prozentualer Anteil der Symptome aus Sicht der Patienten

3.2.2 Symptome aus der Sicht der (Zahn-)Ärzte

Hierunter fallen alle Angaben bezüglich Symptomen, die ein vorbehandelnder (Zahn-)Arzt diagnostiziert hat (vgl. 2.3.2).

Jeder der vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte der 57 Patienten (100%) wurde über das Auftreten der in der nachfolgenden Tabelle stehenden Symptome befragt. Falls der vorbehandelnde (Zahn-)Arzt ein Symptom feststellen konnte, so fiel dieser Patient in die Kategorie WAHR, falls der vorbehandelnde (Zahn-)Arzt ein Symptom nicht feststellen konnte, so fiel dieser Patient in die Kategorie FALSCH. Pro Patient wurden alle vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte angeschrieben, die der Patient in den letzten 12 Monaten zuvor konsultiert hatte. So wurden pro Patient teilweise bis zu sechs Ärzte angeschrieben und die Rückantworten auf Ihre Überschneidungen und Relevanz geprüft. Zu beachten ist hier noch die Rücklaufquote der Briefantworten der vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte. Von den 57 Patienten war ein Patient seit längerer Zeit nicht bei einem Arzt und suchte das Uniklinikum Regensburg auf direktem Weg als erste Anlaufstelle auf. Folglich gab es keine vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte, die angeschrieben werden konnten. Von einem anderen Patienten erhielten wir keine Rückantwort von dem Arzt. Somit erhielten wir Rückantworten von vorbehandelnden (Zahn-)Ärzten bei 55 Patienten. Wieder an dem Beispiel Mundgeruch erklärt bedeutet das: zu 55 von den 57 Patienten (100%) erhielten wir Rückantworten von den vorbehandelnden (Zahn-)Ärzten. Bei zwei Patienten wurde von vorbehandelnden (Zahn-)Ärzten das Symptom Mundgeruch festgestellt, somit fielen diese Patienten in die Kategorie WAHR. Bei 53 Patienten wurde von vorbehandelnden (Zahn-)Ärzten das Symptom Mundgeruch nicht festgestellt, somit fielen diese Patienten in die Kategorie FALSCH. Die Prozentangabe bezieht sich jedoch nicht auf die 55 Patienten, zu denen wir eine Rückantwort erhielten, sondern auf die tatsächlich vorhandenen 57 Patienten. Eine Zeile muss somit durch Addition der direkten Zahlen der Kategorien WAHR und FALSCH 55 Patienten ergeben und erst mit den zwei fehlenden Antworten 57. Die Addition der Prozentzahlen ergibt erst mit den 2 fehlenden Patienten 100%. Pro befragten vorbehandelnden (Zahn-)Ärzten waren logischerweise Mehrfachnennungen für einen Patienten im Hinblick auf die Art der Symptome möglich, sodass die Spalte WAHR oder FALSCH niemals 100% ergeben kann.

Art der Symptome	WAHR	FALSCH	ANTWORT FEHLEND
Mundgeruch	2 (3,5%)	53 (93,0%)	2 (3,5%)
Schluckbeschwerden	9 (15,8%)	46 (80,7%)	2 (3,5%)
Sprechbeschwerden	2 (3,5%)	53 (93,0%)	2 (3,5%)
Blutungen im Mund	3 (5,3%)	52 (91,2%)	2 (3,5%)
mucosale Veränderungen	22 (38,6%)	33 (57,9%)	2 (3,5%)
veränderter Prothesensitz	4 (7,0%)	51 (89,5%)	2 (3,5%)
orale oder zervikale Schwellung	9 (15,8%)	46 (80,7%)	2 (3,5%)
Zahnverlust	2 (3,5%)	53 (93,0%)	2 (3,5%)
Schmerzen oder Brennen im Mundbereich	19 (33,3%)	36 (63,2%)	2 (3,5%)
Druckgefühl in Zunge oder Mundbereich	8 (14,0%)	47 (82,5%)	2 (3,5%)
veränderte Motilität der Zunge	3 (5,3%)	52 (91,2%)	2 (3,5%)
Taubheitsgefühl an Zähnen/Zunge oder Lippe	1 (1,8%)	54 (94,7%)	2 (3,5%)
keine Mundschleimhautveränderung	8 (14,0%)	47 (82,5%)	2 (3,5%)
Ulzeration	24 (42,1%)	31 (54,4%)	2 (3,5%)
Leukoplakie	17 (29,8%)	38 (66,7%)	2 (3,5%)
Erythem	4 (7,0%)	51 (89,5%)	2 (3,5%)
Blasen	1 (1,8%)	54 (94,7%)	2 (3,5%)
Gingivitis	7 (12,3%)	48 (84,2%)	2 (3,5%)
Druckstelle	6 (10,5%)	49 (86,0%)	2 (3,5%)

Tabelle 16: Direkter und prozentualer Anteil der Symptome aus der Sicht der vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte; **Keine Angaben bezüglich der Symptome bei zwei Rückantworten, prozentualer Anteil bezieht sich dennoch auf 57 Rückantworten.**

Vereinzelte handschriftliche Notizen angefügt, die Befunde wie Eiter aus einer Zahnfleischtasche, akute Sialadenitis, Druckdolenz, Bissverletzung an Zunge, Verhärtung, Mundöffnungsbeschwerden, derber Knoten oder Lockerung von Zähnen angaben.

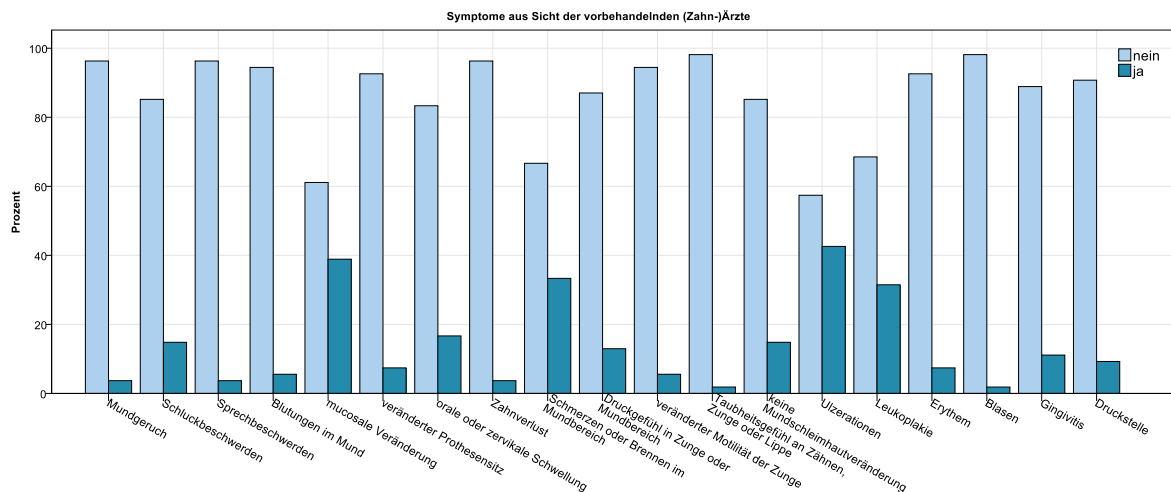


Abbildung 20: Prozentualer Anteil der Symptome aus Sicht der vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte

3.2.3 Symptome in Korrelation mit dem Tumorstadium

Hierunter fallen Symptome, die in Beziehung zu einem bestimmten Tumorstadium (pT1, pT2, pT3, pT4) aufgetreten sind. Hierbei wurden pT1 und pT2 (36 Patienten) ebenso wie pT3 und pT4 (15 Patienten) zu einer Gruppe zusammengefasst. Bei sechs Patienten lagen keine Angaben hinsichtlich des Tumorstadiums vor. Wieder an dem Beispiel Mundgeruch erklärt bedeutet das: vier (11,1%) von 36 (100%) Patienten stellten das Symptom Mundgeruch im pT1/pT2 Stadium fest. Einer (6,7%) von 15 (100%) Patienten stellte das Symptom Mundgeruch im pT3/pT4 Stadium fest. Tabelle 17 bezieht sich auf die Symptome aus Sicht der Patienten in Korrelation zu dem Tumorstadium, Tabelle 18 wiederum bezieht sich auf die Symptome aus Sicht der vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte in Korrelation zu dem Tumorstadium.

	pT1 oder pT2 (36 Patienten) Antwort WAHR	pT3 oder pT4 (15 Patienten) Antwort WAHR	Chi Quadrat Test nach Pearson
Mundgeruch,	4 (11,1%)	1 (6,7%)	0,63
schlechter Geschmack			
Schluckbeschwerden	8 (22,2%)	3 (20,0%)	0,86
Blutungen im Mund	2 (5,6%)	1 (6,7%)	0,88
Veränderung der	24 (66,7%)	8 (53,3%)	0,37
Mundschleimhaut			
Schwierigkeiten mit	10 (27,8%)	7 (46,7%)	0,19
der Prothese			
Schwellung im Mund-	9 (25,0%)	5 (33,3%)	0,54
oder Halsbereich			
Schmerzen oder	20 (55,6%)	12 (80,0%)	0,10
Brennen im			
Mundbereich			

Tabelle 17: Symptome aus der Sicht der Patienten in Bezug zu dem Tumorstadium; **Keine Angaben zu Tumorstadium bei 6 Patienten.**

	pT1 oder pT2 (35 Patienten) Antwort WAHR	pT3 oder pT4 (15 Patienten) Antwort WAHR	Chi Quadrat Test nach Pearson
Mundgeruch	0 (0,0%)	2 (13,3%)	0,03
Schluckbeschwerden	5 (14,3%)	4 (26,7%)	0,30
Sprechbeschwerden	2 (5,7%)	0 (0,0%)	0,35
Blutungen im Mund	1 (2,9%)	2 (13,3%)	0,15
mucosale Veränderungen	14 (40,0%)	5 (33,3%)	0,66
veränderter Prothesensitz	1 (2,9%)	3 (20,0%)	0,04
orale oder zervikale Schwellung	5 (14,3%)	4 (26,7%)	0,30
Zahnverlust	0 (0,0%)	2 (13,3%)	0,03
Schmerzen oder Brennen im Mundbereich	11 (31,4%)	7 (46,7%)	0,30
Druckgefühl in Zunge oder Mundbereich	5 (14,3%)	3 (20,0%)	0,61
veränderte Motilität der Zunge	2 (5,7%)	1 (6,7%)	0,90
Taubheitsgefühl an Zähnen/ Zunge oder Lippe	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0,12
keine Mundschleimhautveränderung	6 (17,1%)	2 (13,3%)	0,74
Ulzeration	15 (42,9%)	6 (40,0%)	0,85
Leukoplakie	12 (34,3%)	2 (13,3%)	0,13
Erythem	3 (8,6%)	0 (0,0%)	0,24
Blasen	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0,12
Gingivitis	3 (8,6%)	4 (26,7%)	0,09
Druckstelle	3 (8,6%)	3 (20,0%)	0,25

Tabelle 18: Symptome aus der Sicht der vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte in Bezug zu dem Tumorstadium; **Keine Angaben zu Tumorstadium bei 6 Patienten. Keine Angaben bezüglich der Symptome bei zwei Rückantworten.**

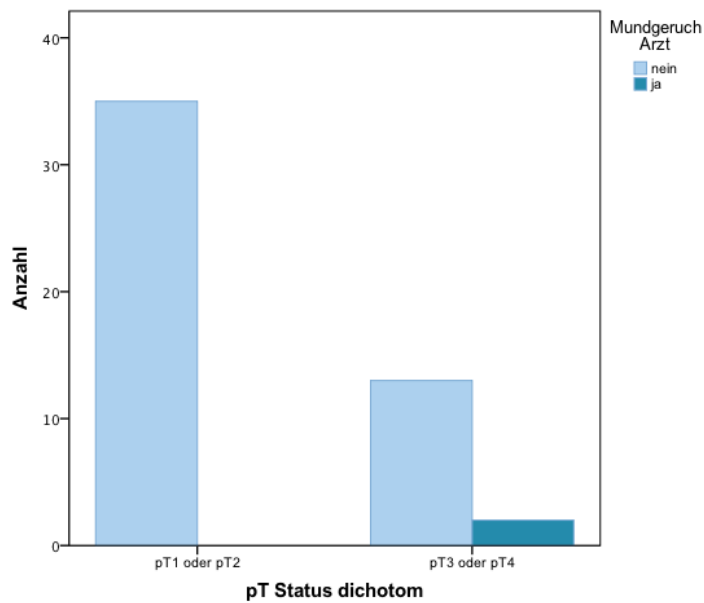


Abbildung 21: Patienten mit dem Symptom Mundgeruch aus Sicht des vorbehandelnden (Zahn)Arztes in Bezug auf das Tumorstadium. Die Abbildung für das Symptom Zahnverlust aus Sicht des vorbehandelnden (Zahn-)Arztes in Bezug auf das Tumorstadium wäre identisch.

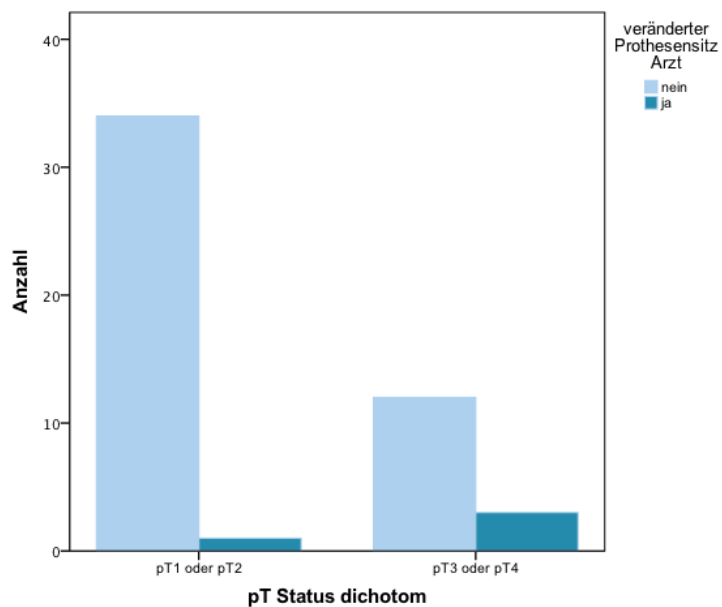


Abbildung 22: Patienten mit dem Symptom veränderter Prothesensitz aus Sicht des vorbehandelnden (Zahn-)Arztes in Bezug auf das Tumorstadium

3.3 Diagnostic delay in der symptomreichen Phase

Wie schon in der Einleitung erwähnt wird hierunter jegliche Verzögerung der Diagnose verstanden. Diese verspätete Diagnosestellung kann sowohl durch den Patienten selbst, („primary/patient's delay“) als auch durch den Arzt beziehungsweise durch das Versorgungssystem („professional/doctor's delay“) verursacht werden.

Bei der Auswertung dieser Daten habe ich mich bewusst für die Angabe der Zeitverzögerung in Tagen für den Median entschieden, da der Mittelwert auf Grund von vielen sehr kurzen Zeitabständen und wenigen extrem langen Zeitabständen meiner Meinung nach in diesem Zusammenhang nicht sinnvoll wäre. Der Median ist der Wert in der Mitte einer der Größe nach geordneten Datenreihe. Das heißt, mindestens 50% der Daten sind kleiner als der Median oder gleich dem Median und mindestens 50% der Daten sind größer als der Median oder gleich dem Median. Der Median ist unempfindlich gegenüber Extremwerten. Bei der Berechnung des Mittelwertes dahingegen werden alle Werte addiert und die Ergebnissumme durch die Anzahl geteilt. Der Mittelwert ist empfindlich gegenüber Extremwerten.

Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal ein **Symptom** festgestellt hat bis zu der **Konsultation eines (Zahn-)Arztes** („primary/patient's delay“) betrug 33,5 Tage (IQR: 21,0-76,5). Das bedeutet, dass 50% der Patienten weniger als 33,5 Tage oder genau 33,5 Tage warteten bis zu der Konsultation eines (Zahn-)Arztes und wiederum 50% der Patienten länger als 33,5 Tage oder genau 33,5 Tage warteten bis zu der Konsultation eines (Zahn-)Arztes. Von den 57 Patienten lagen von 42 Patienten exakte Datumsangaben vor, mit Hilfe derer dieser Median ermittelt werden konnte.

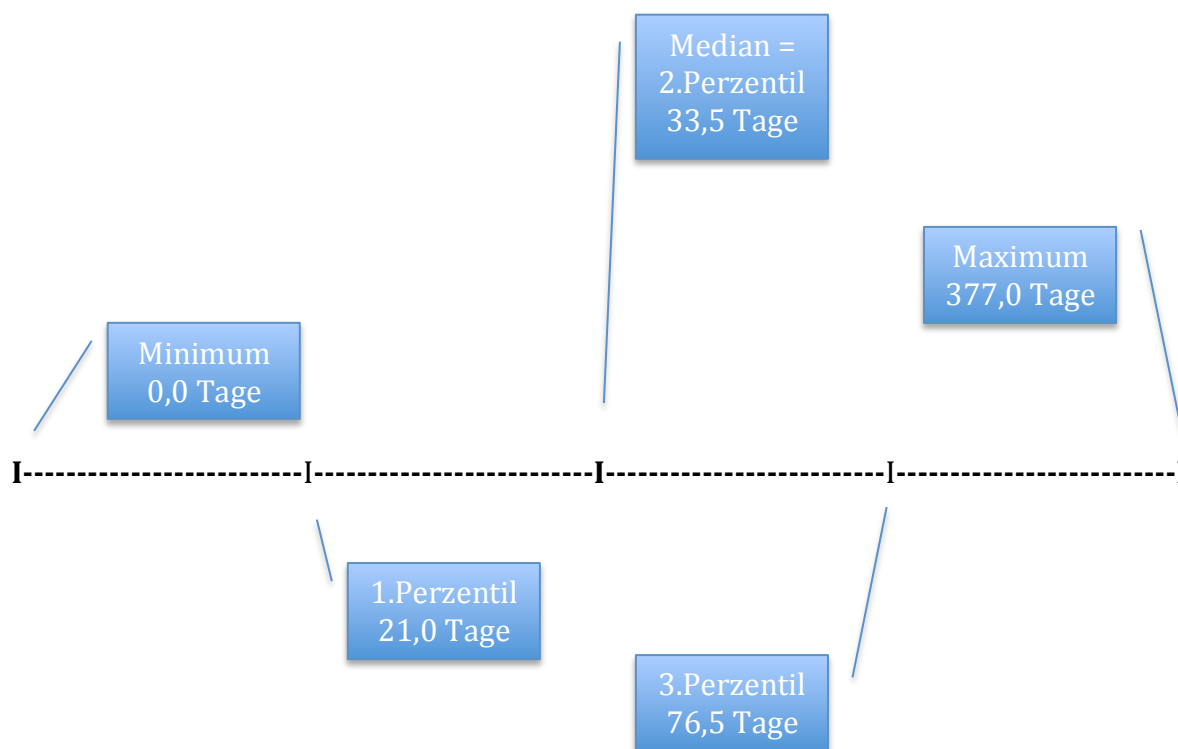


Abbildung 23: Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal ein **Symptom** festgestellt hat bis zu der **Konsultation eines (Zahn-)Arztes**

Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal einen **(Zahn-)Arzt konsultiert** hat bis zu der **Erstvorstellung am Universitätsklinikum Regensburg** („professional/doctor’s delay“) betrug 29,0 Tage (IQR: 10,0-61,0). Das wiederum bedeutet, dass 50% der Patienten weniger als 29 Tage oder genau 29 Tage benötigten bis sie am Uniklinikum Regensburg vorstellig wurden und wiederum 50% der Patienten mehr als 29 Tage oder genau 29 Tage benötigten bis sie am Uniklinikum Regensburg vorstellig wurden. Von den 57 Patienten lagen von 55 Patienten exakte Datumsangaben vor, mit Hilfe derer dieser Median ermittelt werden konnte.

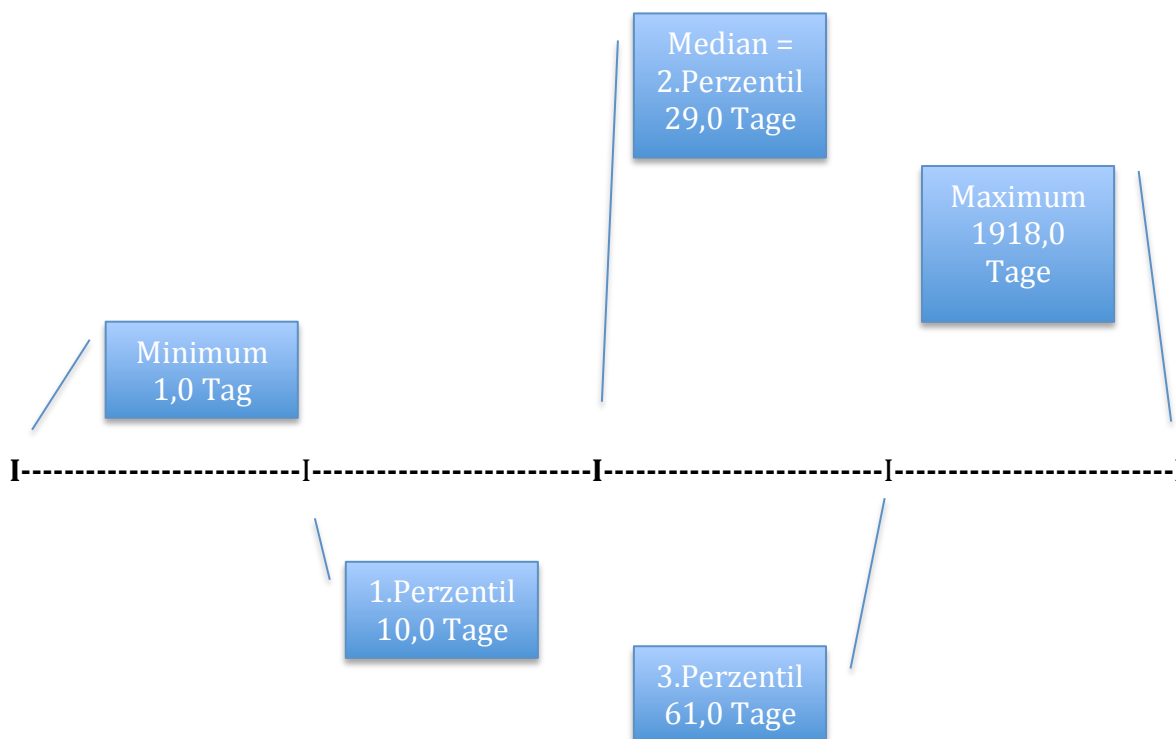


Abbildung 24: Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal einen **(Zahn-)Arzt konsultiert** hat bis zu der **Erstvorstellung am Universitätsklinikum Regensburg**

Vollständigkeitshalber wird nun noch die Verzögerung gesamt vorgestellt. Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal ein **Symptom** festgestellt hat bis zu der **Erstvorstellung am Universitätsklinikum Regensburg** („primary/patient’s delay“ und „professional/ doctor’s delay“) betrug 82,0 Tage (IQR: 40,0-111,8). Von den 57 Patienten lagen von 44 Patienten exakte Datumsangaben vor, mit Hilfe derer dieser Median ermittelt werden konnte.

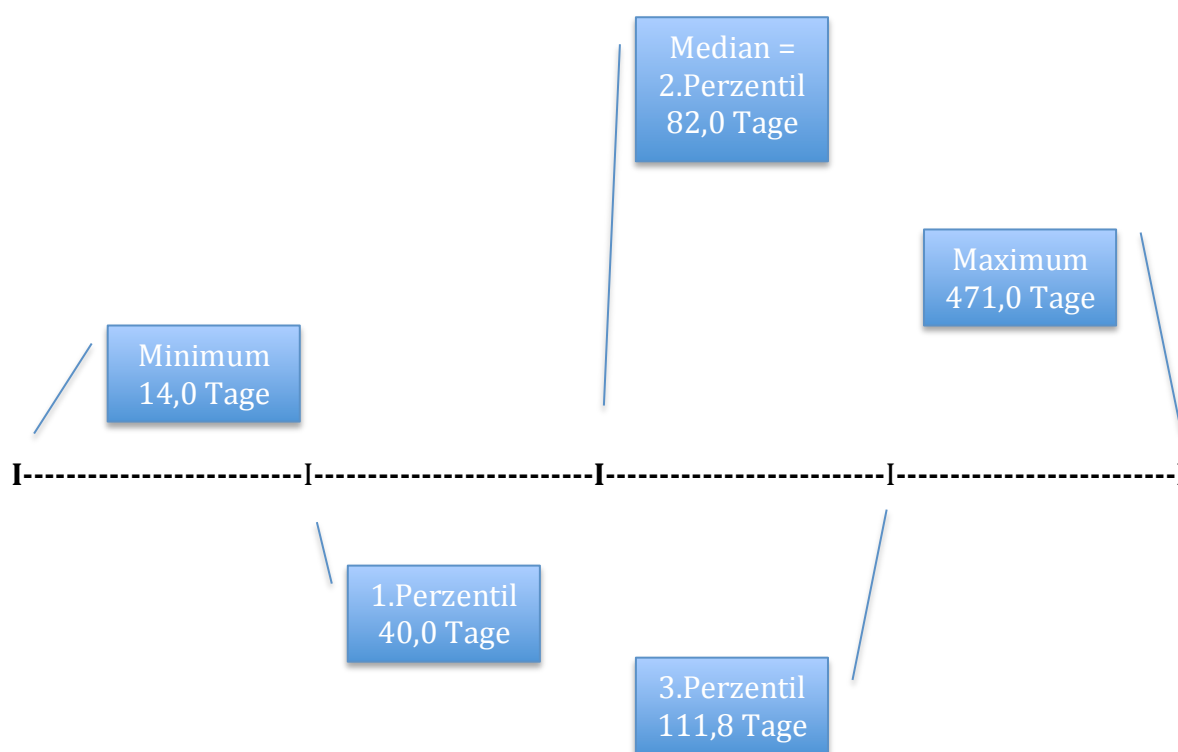


Abbildung 25: Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal ein **Symptom** festgestellt hat bis zu der **Erstvorstellung am Universitätsklinikum Regensburg**

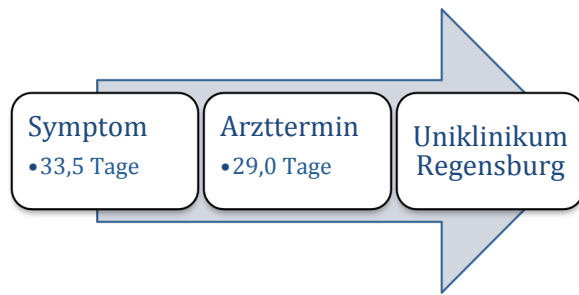


Abbildung 26: Darstellung der Zeitverzögerungen

	Symptom bis Arzttermin	Arzttermin bis Uniklinikum Regensburg	Symptom Uniklinikum Regensburg
Median	33,5	29,0	82,0
IQR	21,0-76,5	10,0-61,0	40,0-111,8
Mittelwert	74,0	110,0	108,0
Minimum	0,0	1,0	14,0
Maximum	377,0	1918,0	471,0

Tabelle 19: Zeitverzögerungen in Tagen

Nachfolgend soll veranschaulicht werden, warum die Angaben der Zeitverzögerung im Median in dieser Arbeit bevorzugt wurde. Sowohl bei der Zeitverzögerung die entstand seit Auftreten des ersten Symptoms bis zu der Konsultation eines vorbehandelnden (Zahn-)Arztes (Minimum null Tage, Maximum 377 Tage), aber noch deutlicher bei der Zeitverzögerung, die entstand seit dem Arzttermin bis zu der Konsultation des Uniklinikums Regensburg (Minimum ein Tag, Maximum 1918 Tage), erkennt man an den nachfolgenden Grafiken deutlich die Differenz zwischen Minimum und Maximum. Viele Patienten versuchten, diese Zeitspanne möglichst kurz zu halten, und versuchten zeitnah einen Arzt aufzusuchen bzw. das Uniklinikum Regensburg. Andere Patienten allerdings wiesen extrem lange Zeitabstände auf, die den Mittelwert anheben und als Extreme anzusehen sind:

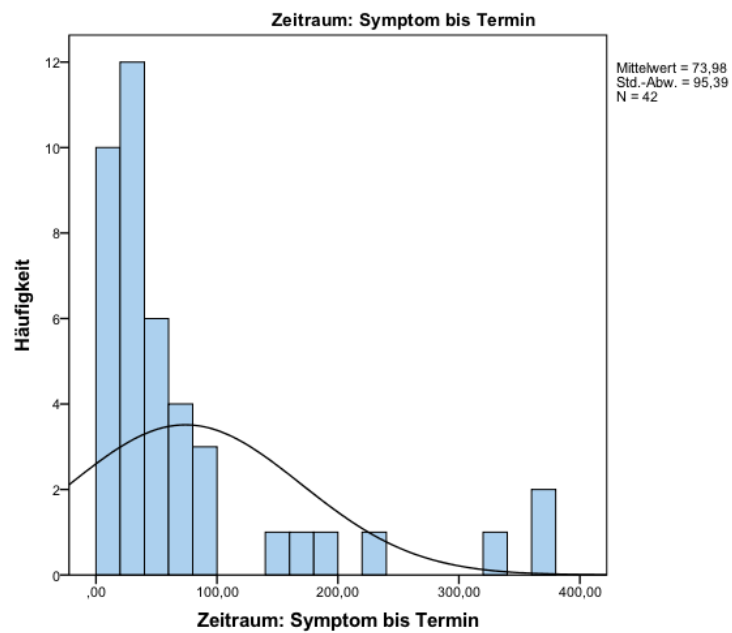


Abbildung 27: Darstellung der Zeitverzögerungen in Tagen: Symptom bis Arzttermin, Mittelwert

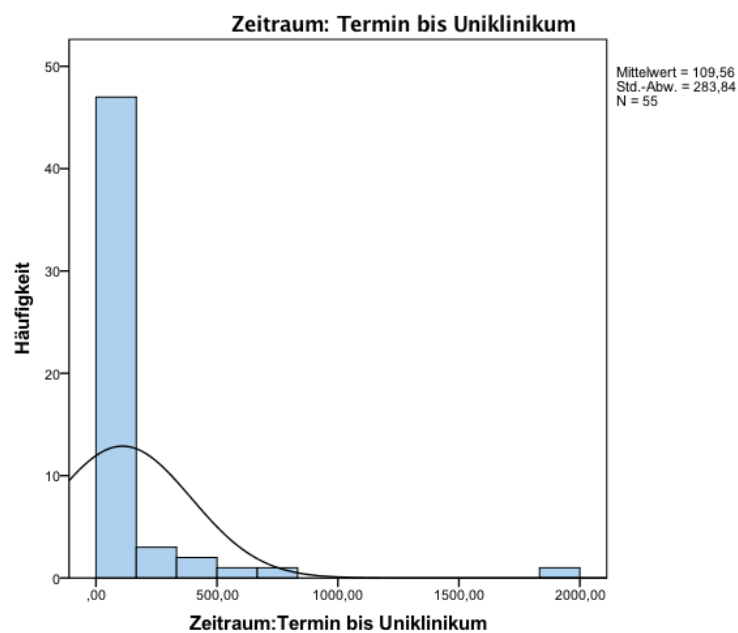


Abbildung 28: Darstellung der Zeitverzögerungen in Tagen: Arzttermin bis Uniklinikum Regensburg , Mittelwert

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Die methodische Vorgehensweise dieser Studie bringt sowohl Vorteile als auch Nachteile mit sich, die im Folgenden näher erläutert werden:

Als klinische Studie bringt sie zum einen den Vorteil mit sich, dass sie kostengünstig sowie ethisch unbedenklich ist und relativ schnell durchgeführt werden kann. Der größte Nachteil liegt jedoch in der Methode selbst, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt (Tikka et al., 2015). Somit können nur Hypothesen aufgestellt werden und keine Kausalzusammenhänge oder Beweise belegt werden. Zudem ist man abhängig von der Richtigkeit der Angaben der Studienteilnehmer sowohl der Patienten als auch der vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte.

Ein großer Vorteil der Studie ist das persönliche und individuelle Gespräch mit den Patienten. Interviews sind eine erprobte Methode speziell in explorativen Studien, wo es wenige vorherige Beweise gibt (Amir et al., 1999). Durch das persönliche Gespräch mit den erkrankten Patienten erhält man nicht nur einen tieferen Einblick in ihre Vorgeschichte, sondern ist auch direkt in der Lage die Reaktion des Patienten bei Nachfragen zu individuellen Details zu beobachten. Dadurch können auch Symptome, die für den Patienten nicht eindeutig, jedoch klinisch relevant sind, erfasst werden.

Die schriftliche Befragung der vorbehandelnden (Zahn-)Ärzte durch standardisierte Fragebögen stellt sich als unproblematisch und kostengünstig heraus. Der Vorteil der Anonymität konnte gewahrt werden. Voraussetzung war jedoch sich auf die Richtigkeit der Angaben zu verlassen.

Weitere Nachteile stellen die Teilnehmerzahl und die örtliche Begrenzung dar. Das überschaubare Patientenkollektiv und das retrospektive Design der Studie sollen bewusst machen, dass die Zahlen als Indizien zu werten sind.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Wie aus den Ergebnissen zu entnehmen ist, waren mehr Männer (68,4%) als Frauen (31,6%) von der Erkrankung betroffen. Das Durchschnittsalter lag bei 68 Jahren. Dass Männer durchaus häufiger bei einem mittleren Erkrankungsalter von 61 Jahren betroffen sind bestätigen auch die Ergebnisse von 2009/2010 des Robert Koch-Institutes. Bei Frauen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 65 Jahren (Kaatsch et al., 2013). Die Ergebnisse von 2011/2012 lieferten ein mittleres Erkrankungsalter bei Männern von 62 Jahren und bei Frauen von 66 Jahren. Diese Alters- und Geschlechtsverteilung könnte auf den Alkohol- und Tabakkonsum zurückzuführen sein (Kaatsch et al., 2015). Auffallend ist, dass die meisten Patienten mit dem Tumorstadium pT1 (42,1%) diagnostiziert wurden. Die Tumorstadien pT2 und pT4 (21,1%) waren gleich häufig. Das Tumorstadium pT3 (5,3%) kam am seltensten vor. Im Vergleich dazu stehen die Ergebnisse des Robert Koch-Institutes zur Verfügung. Auch hier ist zu entnehmen, dass über die Hälfte der Patienten mit einem frühen Tumorstadium pT1 oder pT2 diagnostiziert wurden, wobei der Anteil an pT2 Tumorstadien höher ist als in der eigenen Studie. Obwohl das Tumorstadium pT1 in zwei Fällen den höchsten Prozentsatz und in zwei Fällen einen gleichen oder ähnlichen Prozentsatz wie pT2 hat, sticht dieses Stadium nicht so dominant heraus wie in den eigenen Ergebnissen. Dies verdeutlicht den größeren Anteil an Patienten mit einem pT2 Stadium. Das Tumorstadium pT3 kommt – allerdings mit einem höherem Prozentsatz – am seltensten vor. Das Tumorstadium pT4 kann mit dem Ergebnis der eigenen Studie verglichen werden, allerdings kommt es seltener vor als das Tumorstadium pT2.

	pT1	pT2	pT3	pT4
2010 weiblich	41%	28%	15%	16%
2010 männlich	30%	30%	19%	21%
2011/2012 weiblich	35%	30%	15%	20%
2011/2012 männlich	27%	29%	20%	24%

Tabelle 20: Verteilung der Tumorstadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht. Daten entnommen aus den Ergebnissen des Robert Koch-Institutes (Kaatsch et al., 2013) (Kaatsch et al., 2015).

4.2.1 Diskussion der Symptome

Symptome, die am häufigsten in der eigenen Studie von Patienten berichtet wurden waren eine Veränderung der Mundschleimhaut und Schmerzen oder Brennen im Mundbereich. Mehrfach wurden auch diverse Schwierigkeiten mit der Prothese, eine Schwellung im Mund- oder Halsbereich oder Schluckbeschwerden festgestellt. Diese Symptome werden in der Literatur bestätigt. In einer Studie von Friedrich werden als häufigste Symptome eine lokalisierte Schwellung (50,6%), Schmerzen (31,0%) und eine Veränderung der Mundschleimhaut angegeben (Friedrich, 2010). Das Robert Koch-Institut führt eine unzureichende Mundhygiene und mechanische Irritationen, die bei schlecht sitzenden Prothesen entstehen können als Risikofaktoren auf (Kaatsch et al., 2015). Die Leitlinie für Mundhöhlenkarzinome warnt vor Fehlinterpretationen, die dazu führen können einen Befund als Druckstelle oder Bissverletzung zu bagatellisieren. Veränderung wie Gewebeüberschuss oder ein Gewebedefekt, eine Farbveränderung und eine Verhärtung der Schleimhaut sind besonders verdächtig und sollten untersucht werden. Klinisch typisch für das Vorhandensein eines Plattenepithelkarzinoms kann sich ein zentrales Ulkus mit peripherem Randwall und eventuell einer leukoplakischen Auflagerungen zeigen (Wolff et al., 2012). Dieses Symptom ist in der Literatur sehr häufig genannt, wie die in Tabelle 22 genannten Quellen belegen. Van der Waal bezeichnet ein nicht heilendes Ulkus als das häufigste erste Symptom (van der Waal, 2013). Eine Ulzeration (31%) stellt eines der häufigsten Erscheinungsbilder dar, gefolgt von einer Geschwulst oder einer Schwellung (26%). Des Weiteren fallen schlecht sitzende Prothesen oder nicht heilende Extraktionswunden (17%), Schmerzen (11%) und Mundschleimhautveränderungen (9%) auf (Kaing et al., 2015). Auch Llewellyn bestätigt, dass 45% der befragten Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen Schmerzen angaben, 36% beklagten sich über eine Ulzeration und 25% über eine Geschwulst. Schmerzen und Ulzeration waren somit auch hier die am häufigsten genannten ersten Symptome in Bezug auf Mundhöhlenkarzinome (Llewellyn et al., 2004). Diese Zahlen bestätigt auch eine Studie von Morelato, bei der die häufigsten ersten Symptome Schmerzen (38,5%), eine Ulzeration (11,4%) und ein Geschwulst (11,4%) waren. Zu einem geringeren Anteil zählt er auch Blutungen, weiße oder rötliche Stellen, einen schlechten Prothesensitz, Zahnlockerung und Sprechbeschwerden auf (Morelato et al., 2007). Kunkel führt in seinen Aufzählungen der Symptome bei

Mundschleimhautveränderungen in Hinsicht auf ein Plattenepithelkarzinom auch Schmerzen und eine Ulzeration auf. Zudem weist er zusätzlich auf eine Induration, Atrophie und eine Blasenbildung hin. Im Hinblick auf die weiterführende Untersuchung sollte hierbei auch an Ursachen für mechanische Irritationen gedacht werden (Kunkel and Hertrampf, 2010). Auch Rogers hebt als am häufigsten genannten Symptome eine schmerzhaft Ulzeration und eine Schwellung hervor (Rogers et al., 2007). Watson nennt Schmerzen als häufigstes Symptom gefolgt von Schwellung und roten Stellen (Watson et al., 2009). Eine Studie von Scott fasst die Symptome, die von Patienten bemerkt wurden folgendermaßen zusammen: 54% der Patienten gaben an, eine Schwellung im Mundbereich oder einen weißen Fleck bemerkt zu haben. Schmerzen im Mundbereich wurden mit 49% angegeben. Eine Ulzeration wurde von 47% der Patienten bemerkt (Scott et al., 2008). Diese Symptome wurden von Patienten in erster Linie nicht mit einem Karzinom in Verbindung gebracht. Viele dachten eher an eine Aphthe, an eine Verletzung oder an ein Problem mit den Zähnen (Scott et al., 2007). Eine andere Studie lieferte als Hauptsymptome Schmerzen und Schluckbeschwerden. Auffällig waren auch eine eingeschränkte Zungenbeweglichkeit sowie Sprechbeschwerden. Einige Patienten bemerkten ein Brennen oder ein Ulkus, wiederum andere nahmen keinerlei Symptome wahr (Bornstein et al., 2005). Ebenso nennt eine Studie in Toronto als Hauptsymptome Schwellung (32,4%), Schmerzen (18,6%) und Schluckbeschwerden (14,7%) (Yu et al., 2008). In einer Studie von Amir wurden als erste Anzeichen Schmerzen (42%) und eine Ulzeration (20%) genannt. Er verweist dabei auf eine Studie von Kowalski, bei der eine schmerzhaft Ulzeration initial bei 63% der Patienten aufgetreten ist. Allgemein wurde bei der Untersuchung kein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Symptomen und der Einschätzung der Patienten im Hinblick auf eine Dringlichkeit und Notwendigkeit für eine Abklärung festgestellt. Ebenso wurde kein Zusammenhang zwischen den Symptomen und einer diagnostischen Verzögerung, dem Alter, dem Geschlecht oder dem sozialen Status gefunden (Amir et al., 1999). Auch in einer Studie von Epstein wurden unter anderem Schmerzen und eine Ulzeration als Veranlassung für behandelnden (Zahn-)Ärzte gesehen, eine Biopsie vorzunehmen (Epstein et al., 2007). In einer Untersuchung zu Erstsymptomen bei jeglicher Art von Kopf-Hals-Tumoren steht an erster Stelle die Heiserkeit (31,5%), gefolgt von Dysphagie (23,9%), Schmerzen (13%), Schwellung

am äußeren Hals (11%) sowie zu einem geringen Anteil Hustenreiz, Blutungen und Luftnot (Koscielny et al., 1999).

Mundschleimhaut- veränderung (Geschwulst)	17 (2,6%)	9 (9%)	13 (25%)	8 (11,4%)
Schmerzen	200 (31,0%)	11 (11%)	24 (45%)	7 (38,5%)
Ulzeration		31 (31%)	19 (36%)	8 (11,4%)
Schwellung	327 (50,6%)	26 (26%)		
Leukoplakie/ Erythroplakie			10 (19%)	3 (4,3%)
Blutung	27 (4,2%)			5 (7,1%)
Erythem	31 (4,8%)			
Schluck-/ Sprachbeschwerden	9 (1,4%)			1 (1,4%)
Schwierigkeiten mit der Prothese	50 (7,7%)	17 (17%)		4 (5,7%)
veränderter Geschmack	1 (0,2%)	3 (3%)		
veränderter Speichel	3 (0,5%)			
gestörte Wundheilung	18 (2,8%)			
Zahnlockerung				2 (2,8%)
asymptomatisch		4 (4%)		5 (7,1%)
Patienten gesamt	646 (100%)	101 (100%)	53 (100%)	70 (100%)
	(Friedrich, 2010)	(Kaing et al., 2015)	(Llewellyn et al., 2004)	(Morelatto et al., 2007)

Tabelle 21: Symptome, die in der Literatur beschrieben werden. Angaben in direkten Zahlen und in Prozent in Klammern.

Mundschleimhaut- veränderung (Geschwulst)	43 (54%)		6 (13%)
Schmerzen	39 (49%)	19 (18,6%)	19 (42%)
Ulzeration	38 (47%)		9 (20%)
Schwellung	43 (54%)	33 (32,4%)	1 (2%)
Leukoplakie/ Erythroplakie	43 (54%)		
Blutung			
Erythem			
Schluck-/ Sprachbeschwerden		5 (14,7%)	3 (7%)
Patienten gesamt	80 (100%)	102 (100%)	45 (100%)
	(Scott et al., 2008)	(Yu et al., 2008)	(Amir et al., 1999)

Tabelle 22: Symptome, die in der Literatur beschrieben werden. Angaben in direkten Zahlen und in Prozent in Klammern

Das häufigste Symptom, das von den vorbehandelnden (Zahn-)Ärzten in der eigenen Studie berichtet wurde war eine Veränderung der Mundschleimhaut. Dies deckt sich mit den Angaben des Patientenkollektivs. Mehrfach wurde eine Ulzeration, mucosale Veränderung und Schmerzen oder Brennen im Mundbereich sowie eine Leukoplakie als Veränderung der Mundschleimhaut festgestellt. Leukoplakie und Erythroplakie zählen zu den präkanzerösen Läsionen, wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde. Eine klinische Symptomatik einer Erythroplakie kann sich durch ein Brennen des jeweiligen Areals bemerkbar machen (Hullmann and Reichert, 2011, Neville and Day, 2002). Eine Studie von Bornstein aus der Schweiz liefert Angaben zu Überweisungsdiagnosen von vorbehandelnden (Zahn-)Ärzten: 50% gaben einen Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom an, 12% gaben eine Leukoplakie an und 6% einen oralen Lichen planus. Weitere Überweisungsdiagnosen lauteten unter anderem: Erythroplakie, unklare Schleimhautveränderung, Prothesenulcus und

Gingivahyperplasie (Bornstein et al., 2005). Schnetler lieferte folgende Überweisungsdiagnosen: Verdacht auf Malignität oder Infektion. Zu einem geringeren Anteil wurde als Überweisungsgrund eine weiße Stelle (Leukoplakie), ein chronisches Ulkus, eine schmerzhaft Stelle oder Schwellung angegeben (Schnetler, 1992).

Veränderung der Mundschleimhaut	(Scully et al., 2015) (Tikka et al., 2015) (van der Waal, 2013) (Monteiro et al., 2012) (Wolff et al., 2012) (Sloan, 2011) (Friedrich, 2010) (Grant et al., 2010) (McGurk and Scott, 2010) (Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009) (Argiris et al., 2008) (Halbritter et al., 2007)
Schmerzen im Mundbereich	(Hassona et al., 2015) (Scully et al., 2015) (Tikka et al., 2015) (Esmaelbeigi et al., 2014) (de Mones et al., 2013) (van der Waal, 2013) (Akbulut et al., 2011) (Sloan, 2011) (van der Waal et al., 2011) (Friedrich, 2010) (Grant et al., 2010) (Kunkel and Hertrampf, 2010) (McGurk and Scott, 2010) (Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009) (Hosni et al., 2009)

	(Argiris et al., 2008) (Scott et al., 2008) (Borggreven et al., 2007) (Epstein et al., 2007) (Rogers et al., 2007) (Bornstein et al., 2005) (Onizawa et al., 2003) (Neville and Day, 2002)
Ulzeration	(Frola and Barrios, 2016) (Al-Maweri et al., 2015) (Hassona et al., 2015) (Tikka et al., 2015) (Scully, 2013) (van der Waal, 2013) (Monteiro et al., 2012) (Akbulut et al., 2011) (Mehrotra and Gupta, 2011) (Sloan, 2011) (van der Waal et al., 2011) (Villa et al., 2011) (Grant et al., 2010) (Kunkel and Hertrampf, 2010) (McGurk and Scott, 2010) (Argiris et al., 2008) (Scott et al., 2008) (Epstein et al., 2007) (Rogers et al., 2007) (Poh et al., 2006) (Bornstein et al., 2005) (Onizawa et al., 2003) (Neville and Day, 2002)
Leukoplakie	(Frola and Barrios, 2016) (Tikka et al., 2015)

	(Scully, 2013) (van der Waal, 2013) (Monteiro et al., 2012) (Mehrotra and Gupta, 2011) (Sloan, 2011) (van der Waal et al., 2011) (Villa et al., 2011) (Grant et al., 2010) (Kunkel and Hertrampf, 2010) (McGurk and Scott, 2010) (Scott et al., 2008) (Rogers et al., 2007) (Poh et al., 2006) (Onizawa et al., 2003) (Neville and Day, 2002)
Schwellung im Mundbereich/Halsbereich	(Tikka et al., 2015) (Scully, 2013) (van der Waal, 2013) (Monteiro et al., 2012) (Akbulut et al., 2011) (Sloan, 2011) (Friedrich, 2010) (McGurk and Scott, 2010) (Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009) (Argiris et al., 2008) (Scott et al., 2008) (Poh et al., 2006) (Onizawa et al., 2003)
Schwierigkeiten mit der Prothese	(Kaatsch et al., 2015) (Monteiro et al., 2012) (Wolff et al., 2012) (Sloan, 2011) (Friedrich, 2010)

Erythem	(Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009) (Argiris et al., 2008) (Thompson, 1989) (Tikka et al., 2015) (Scully, 2013) (van der Waal, 2013) (Monteiro et al., 2012) (Mehrotra and Gupta, 2011) (Sloan, 2011) (Villa et al., 2011) (Friedrich, 2010) (McGurk and Scott, 2010) (Scott et al., 2008) (Rogers et al., 2007)
Blutungen im Mund	(Tikka et al., 2015) (van der Waal, 2013) (Monteiro et al., 2012) (Wolff et al., 2012) (Mehrotra and Gupta, 2011) (Friedrich, 2010) (McGurk and Scott, 2010) (Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009) (Argiris et al., 2008) (Scott et al., 2008) (Poh et al., 2006)
Schluck- und Sprechbeschwerden	(Scully et al., 2015) (van der Waal, 2013) (Monteiro et al., 2012) (Akbulut et al., 2011) (Sloan, 2011) (Friedrich, 2010) (McGurk and Scott, 2010) (Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009)

Taubheitsgefühl	(Hosni et al., 2009)
	(Argiris et al., 2008)
	(Poh et al., 2006)
	(Bornstein et al., 2005)
	(Scully et al., 2015)
	(van der Waal, 2013)
	(Wolff et al., 2012)
	(Sloan, 2011)
	(McGurk and Scott, 2010)
	(Scott et al., 2008)
Bewegungseinschränkung der Zunge	(Epstein et al., 2007)
	(Rogers et al., 2007)
	(Poh et al., 2006)
	(Hassona et al., 2015)
	(Sloan, 2011)
Zahnverlust	(Scott et al., 2008)
	(Bornstein et al., 2005)
	(Scully et al., 2015)
	(Esmaelbeigi et al., 2014)
	(Wolff et al., 2012)
Mundgeruch	(McGurk and Scott, 2010)
	(Rogers et al., 2007)
	(Wolff et al., 2012)
Ohrenschmerzen	(Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009)
	(Scully et al., 2015)
	(McGurk and Scott, 2010)
	(Argiris et al., 2008)
	(Scott et al., 2008)
Halsschmerzen	(Argiris et al., 2008)
	(Scott et al., 2008)

Tabelle 23: Symptome, die in der Literatur genannt werden.

In Bezug zu dem Tumorstadium wurden von den Patienten Schmerzen oder Brennen in der eigenen Studie im Mundbereich zu 55,6% im pT1/pT2 Stadium angegeben und zu 80,0% im pT3/pT4 Stadium ($p=0,10$ nicht signifikant). Zu bedenken ist, dass die Stichprobe eventuell zu klein war, um sicher zu gehen, dass diese Ergebnisverteilung nicht nur Zufall ist. Daher wäre es interessant dieses Symptom an Hand einer größeren Zahl an Stichproben erneut zu evaluieren. Ähnlich verhält es sich auch mit den Angaben zu den Schwierigkeiten mit der Prothese. 27,8% der Patienten gaben an im pT1/pT2 Stadium mit der Prothese diverse Probleme gehabt zu haben. Im pT3/pT4 Stadium ($p=0,19$ nicht signifikant) waren bereits 46,7% betroffen. Auffällig war bei dieser Untersuchung auch, dass teilweise ein Symptom im pT1/pT2 Stadium gehäufte auftrat als im pT3/pT4 Stadium. Als Beispiel wäre hier die Veränderung der Mundschleimhaut aufzuführen, die im pT1/pT2 Stadium von 66,7% der Patienten diagnostiziert wurde, jedoch im pT3/pT4 Stadium nur von 53,3% der Patienten davon berichteten. Auch dies könnte an der geringen Zahl der Stichproben liegen. Andererseits liegt der Verdacht nahe, dass dieses Symptom in früheren Tumorstadien dominant sein könnte. Zu bedenken ist dabei, dass in diesem Zusammenhang das für das menschliche Auge nicht sichtbare, jedoch histologisch nachweisbare invasive Karzinom mit dem Erscheinungsbild einer Leukoplakie und Erythroplakie bei Routineuntersuchungen in Praxen oft falsch eingestuft wird obwohl dies die Dringlichkeit einer frühzeitigen Biopsie unterstreicht, um eine Verzögerung der Diagnostik zu vermeiden.

Bei den Symptomen Mundgeruch ($p=0,03$), einem verändertem Prothesensitz ($p=0,04$) und Zahnverlust ($p=0,03$), (Symptome aus Sicht der zuvor behandelnden (Zahn-)Ärzte) wurde im Vergleich der Tumorstadien pT1/pT2 und pT3/pT4 ein signifikanter Unterschied gefunden. Diese Symptome sind in den Tumorstadien pT3/pT4 eher anzufinden als in den Tumorstadien pT1/pT2. Klinisch relevante aber nicht signifikante Unterschiede konnten bei den Symptomen Blutungen im Mund ($p=0,15$), Taubheitsgefühl an Zähnen/Zunge oder Lippen ($p=0,12$), Blasen ($p=0,12$) und Gingivitis ($p=0,09$) festgestellt werden. Auch hier wäre es notwendig diese Symptome mit einer größeren Zahl an Stichproben erneut zu überprüfen und den Chi Quadrat Test erneut durchzuführen. In diesem Zusammenhang muss nun auch das Symptom Leukoplakie genannt werden, welches in den Tumorstadien pT1/pT2 häufiger auftrat (34,3%) als in den Tumorstadien pT3/pT4 (13,3%) ($p=0,13$ nicht

signifikant). Die Abklärung als wesentliches Symptom der Früherkennung müsste ebenso erneut mit einer größeren Anzahl an Stichproben erfolgen, wobei das Ergebnis lauten könnte, dass eine Leukoplakie in frühen Tumorstadien häufiger dominant erscheint als in späteren Tumorstadien. Wie schon in der Einleitung erwähnt gehört die Leukoplakie zu den präkanzerösen Läsionen. Eine Leukoplakie sollte hinsichtlich ihrer Dignität in gewissen Zeitabständen kontrolliert werden. Jede Schleimhautveränderung, die länger als zwei Wochen besteht, bedarf einer Abklärung, da sie grundsätzlich als tumorverdächtig gilt (Wolff et al., 2012).

In der Leitlinie für Mundhöhlenkarzinome wird ein früher Befund als ein flacher Oberflächendefekt oder als eine knötchenförmige Epithelverdickung beschrieben. Hierbei wird auch erwähnt, dass bereits initial eine Zahnlockerung oder auch eine Lymphknotenschwellung am Hals auftreten kann (Wolff et al., 2012). Neville dahingegen geht schon einen Schritt weiter und zählt den Verlust von Zähnen - auch Ergebnis in unserer Studie - und eine Masse am Hals zu den Symptomen eines fortgeschrittenen Tumors. Des Weiteren weist er noch auf Blutungen, Schwierigkeiten mit der Prothese, Dysphagie und Dysarthrie hin (Neville and Day, 2002). Charakteristisch ist oft eine kleine, schmerzlose Schleimhautveränderung die von Erosionen, Ulzerationen, Erythemen und Hyperkeratosen geprägt ist. Die fehlende Schmerzsymptomatik in der Anfangsphase hat oft eine verzögerte Diagnose zu Folge (Halbritter et al., 2007). Zu einem späteren Zeitpunkt fällt eine flächige Ausbreitung oder auch ein zapfenförmiges Wachstum in die Tiefe auf. Bei einem fortgeschrittenen Stadium wurde auf Symptome wie eine Mundöffnungsbehinderung, Schluckbeschwerden, Sprachbeschwerden und starke ausstrahlende Schmerzen hingewiesen (Wolff et al., 2012). Klinische Frühsymptome wie eine Rauigkeit, eine kleine Verletzung, eine nicht heilende Wunde nach Zahnextraktion, eine schmerzlose Schwellung, eine Prothesendruckstelle oder Zahnfleischbluten werden oft verkannt. Erst Symptome, die in späteren Stadien dominant erscheinen führen zu einem Arzt. Dazu gehören Schmerzen, Unverträglichkeit von salzigen und scharf gewürzten Speisen, Schluck- und Sprechschwierigkeiten, Foetor, Kieferklemme oder eine Lymphknotenschwellung (Beck-Mannagetta and Hutarew, 2009). Von Patienten werden auch mehr Beschwerden bei der Mundöffnung in den Tumorstadien T3-4 berichtet im Vergleich zu den Patienten im Tumorstadium T2. Außerdem wurde bei Patienten in den

Tumorstadien T3-4 neben einer größeren Beeinträchtigung der Sprache auch eine Beeinträchtigung der Funktion festgestellt im Vergleich zu Patienten im Tumorstadium T2 (Borggreven et al., 2007). Auch eine Studie von Hassona zeigt, dass behandelnden Ärzte mehr über Symptome wie geschwollene Lymphknoten, ein ulzerierendes Geschwulst, eingeschränkte Zungenbeweglichkeit, Schluckbeschwerden und Schmerzen in späteren Stadien informiert waren und weniger über Symptome wie ein weißer oder roter Fleck und verzögerte Heilung nach Zahnextraktion in früheren Stadien (Hassona et al., 2015). Williams untersuchte bereits 1981 den Zusammenhang zwischen einem Symptom und dem Tumorstadium:

Symptom	Patienten mit Symptom	Stadium I	Stadium II, III, IV
Ulzeration	61	11 (18%)	50 (82%)
Schmerzhaftigkeit	44	10 (23%)	34 (77%)
Geschwulst - Mund	28	9 (32%)	19 (68%)
Geschwulst - Hals	19		19
Blutungen	3		3
Probleme mit Prothesen	2		2
Schmerzen - Mund	28	10 (36%)	18 (64%)
Schmerzen - Ohr	5	1	4
Schmerzen - schlucken	3		3
Schluckbeschwerden	9		9
Sprachbeschwerden	2		2
Mundöffnungsbeschwerden	2		2

Tabelle 24: Symptome in Bezug zu dem Tumorstadium (Williams, 1981). Angaben in direkten Zahlen, Prozentangaben in Klammern.

Zu beachten gilt, dass McGurk nachdrücklich darauf hinweist, dass ein Mundhöhlenkarzinom im Frühstadium asymptomatisch verläuft. Er belegt dabei auch, dass kein Zusammenhang besteht zwischen Symptomen und einer gewissen Größe des Tumors beziehungsweise einem Tumorstadium. 25% der Tumoren

bleiben asymptomatisch bis sie in ein sehr fortgeschrittenes Stadium gelangen (McGurk and Scott, 2010). Auch Neville betont, dass ein Schmerzgefühl kein zuverlässiger Hinweis auf eine Malignität liefert. Viele Karzinome im Frühstadium sind diesbezüglich asymptomatisch oder bereiten nur geringe Beschwerden, wohingegen größere und fortgeschrittene Karzinome oftmals schmerzhaft sein können (Neville and Day, 2002). Williams schreibt bereits 1981, dass kein Zusammenhang besteht zwischen der Dauer der Symptome und dem Tumorstadium bei Diagnose (Williams, 1981).

Allgemein verweist die Leitlinie für Mundhöhlenkarzinome darauf, dass bei Auftreten eines der folgenden Symptome und bei Bestehen dieses über zwei Wochen eine sofortige Überweisung an einen Spezialisten erfolgen sollte:

- weiße/rote Flecken auf der Mundschleimhaut
- Schleimhautdefekt/Ulzeration
- Schwellung im Mundhöhlenbereich
- Zahnlockerung nach Ausschluss einer Parodontalerkrankung
- Fremdkörpergefühl
- Schmerzen
- Schluckbeschwerden
- Sprachbeschwerden
- Einschränkung der Zungenbeweglichkeit
- Taubheitsgefühl an Zähne, Zunge oder Lippen
- Blutungen
- Schwellung am Hals
- Foeter
- Okklussionsstörungen

Diese Symptome erfordern eine Abklärung, um eine mögliche Verschleppung der Diagnose zu vermeiden (Wolff et al., 2012). Auch in den UK wurden Richtlinien für behandelnden (Zahn-)Ärzte herausgegeben, die über mögliche Symptome aufklären sollen und somit zu einer schnellen Überweisung beitragen sollen. Betont werden dabei auch Ulzerationen, Schwellungen und weiße und rote Stellen, die über zwei Wochen zu beobachten sind (Singh and Warnakulasuriya, 2006). Die Einschätzung eines Symptoms durch einen Patienten in Verbindung mit der Annahme, dass es

möglicherweise mit einer malignen Entartung einhergeht spielt eine zentrale Rolle, für die Abklärung durch einen Spezialisten aufgesucht wird oder nicht (Scott et al., 2007). Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass die Dauer eines Symptoms entscheidend ist. Ein Heilungsprozess in der Mundschleimhaut dauert im Durchschnitt zwei Wochen. Jegliche Veränderung die bis zu drei Wochen anhält sollte daher von einem Arzt überprüft werden (Scott et al., 2009, Llewellyn et al., 2004, Sloan, 2011). Des Weiteren sollte auch jegliche Mundschleimhautveränderung, die mehr als zwei Wochen besteht und von einem Arzt oder Zahnarzt beobachtet wird, auch von einem Spezialisten untersucht werden (Wolff et al., 2012). Jede Ulzeration oder weißliche oder rötliche Veränderung der Schleimhaut, die nicht abwischbar ist, deren Ursprung man nicht kennt und die nach zwei Wochen immer noch besteht, sollte durch eine Biopsie und eine histopathologische Untersuchung abgeklärt werden (Driemel et al., 2007), da sie grundsätzlich als verdächtig gilt (Kunkel and Hertrampf, 2010).

4.2.2 Diskussion des diagnostic delay in der symptomreichen Phase

Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal ein Symptom festgestellt hat bis zu der Konsultation eines (Zahn-)Arztes („primary/patient’s delay“) betrug in der eigenen Studie **33,5 Tage** (IQR: 21,0-76,5). Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal einen (Zahn-)Arzt konsultiert hat bis zu der Erstvorstellung am Universitätsklinikum Regensburg („professional/doctor’s delay“) betrug in der eigenen Studie **29,0 Tage** (IQR: 10,0-61,0). Der Startpunkt eines doctor’s delay ist in allen Studien die Erstvorstellung des Patienten bei einem (Zahn-)Arzt. Der Endpunkt des doctor’s delay wird unterschieden im Hinblick auf den Zeitpunkt bis zu einer Biopsie, den Zeitpunkt bis zu einer endgültigen Diagnose oder den Zeitpunkt bis zu einer Therapie. Um dies zu vereinfachen wurde angenommen, dass mit der Erstvorstellung im Uniklinikum Regensburg auch eine Biopsie, eine endgültige Diagnose und eine Therapie unmittelbar in die Wege geleitet wird. Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal ein **Symptom** festgestellt hat bis zu der **Erstvorstellung am Universitätsklinikum Regensburg** („primary/patient’s delay“ und „professional/doctor’s delay“) betrug in der eigenen Studie 82,0 Tage (IQR: 40,0-111,8).

Die Zeitverzögerungen für den patient’s delay werden in der Literatur bestätigt. Größere Schwankungen liegen im Bereich des doctor’s delay vor:

	Median	Mittelwert	Patientenzahl	
patient’s delay	30	131	94	(Bornstein et al., 2005)
	28	50	70	(Kaing et al., 2015)
	35	67	53	(Llewellyn et al., 2004)
	45		147	(Onizawa et al., 2003)
	32		102	(Yu et al., 2008)
	45	57,6	206	(Esmaelbeigi et al., 2014)
		98-151	Vergleich von 18 Studien	(Stefanuto et al., 2014)
doctor’s delay	26	61	94	(Bornstein et al., 2005)
	14	56	70	(Kaing et al., 2015)

	83		102	(Yu et al., 2008)
	86	98,2	206	(Esmaelbeigi et al., 2014)
		98-147	Vergleich von 18 Studien	(Stefanuto et al., 2014)

Tabelle 25: Angaben in Tagen - in der Annahme, dass ein Monate 28 Tage bzw. 4 Wochen besitzt - zu patient's und doctor's delay.

In einer Studie wird auch über den professional delay in verschiedenen Ländern diskutiert:

Land	Iran	China	Thailand	Dänemark	Canada
Professional delay	4	7-8	7-8	7-8	12

Tabelle 26: Professional delay (Median in Wochen) in verschiedenen Ländern (Esmaelbeigi et al., 2014).

Im Vergleich dazu wird bei Kaing über den patient's delay in verschiedenen Ländern diskutiert:

Land	United Kingdom	Japan	Niederlande
Patient's delay	2,3-3	1,6	1,2

Tabelle 27: Patient's delay (Median in Monaten) in verschiedenen Ländern (Kaing et al., 2015).

Eine sehr ähnliche Fragestellung und Untersuchung wie vorliegende stellte bereits 1999 Koscielny auf, jedoch in Bezug zu jeglicher Art von Kopf-Hals-Tumoren. Er unterteilte sein Patientenkollektiv in drei Gruppen und untersuchte sowohl Erstsymptome, patient's delay und doctor's delay. Dabei wird auch angegeben, dass der patient's delay für die Lokalisation Mundhöhle im Median bei 3,5 Wochen liegt. Im Vergleich dazu lag der höchste Wert des patient's delay bei der Tumorlokalisation Glottis (Median=8 Wochen) und der niedrigste Wert bei der Tumorlokalisation Nasopharynx (Median=2 Wochen). Nach Aufnahme in die Klinik wurden im Mittel 1,8

Wochen (Median=2 Wochen) für das Staging bis zum Therapiebeginn benötigt (Koscielny et al., 1999).

Gruppen	1	2	3
Patient's delay	4,5 (9,3)	5,0 (9,3)	2,0 (10,9)
Doctor's delay	1,8 (5,6)	0,8 (4,5)	0,8 (4,5)

Tabelle 28: Patient's und doctor's delay nach Koscielny im Median (Mittelwerte in Klammern) in Wochen (Koscielny et al., 1999). Gruppe 1: Erstbesuch bei Hausarzt, Zweitbesuch bei HNO-Facharzt, schließlich Überweisung an Klinik. Gruppe 2: Erstbesuch bei HNO-Facharzt und Überweisung an Klinik. Gruppe 3: Erstbesuch bei Hausarzt und Überweisung an Klinik.

Zu der Phase, in der der Patient bereits Symptome aufweist, liegt eine Studie aus der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf vor. Diese Studie analysierte unter anderem den Zeitraum, der verstrich seit Auftreten der ersten Symptome bis zu der Konsultation eines Arztes oder Zahnarztes und letztendlich bis zu der Überweisung an das oben genannte Klinikum (Tabellen 29-31). Der größte Teil der Patienten wurde dabei direkt von Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen (31,7%) und Zahnärzten (28,8%) überwiesen.

66,9% wurden innerhalb von vier Monaten seit Beginn der ersten Symptome an das Krankenhaus überwiesen. Die Schuldzuweisung einer Verzögerung ist sowohl den Patienten selbst als auch den Ärzten sowie beiden zuzuschreiben (Friedrich, 2010). Dies belegt auch Shafer, der in einer Studie feststellte, dass von 779 untersuchten Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom 14,8% (n= 115) verzögert diagnostiziert wurden. Dies wurde sowohl durch den behandelnden Zahnarzt, Arzt und den Patienten selbst verursacht (Shafer, 1975). Um die Diagnostik in diesem Bereich wesentlich zu verbessern, ist es wichtig Zahnmedizinstudenten über verdächtige und eindeutige Symptome von Mundhöhlenkarzinomen aufzuklären und auch Karzinome und deren Vorläuferläsionen im oromaxillofacialen Bereich in die Curricula des Medizinstudiums vertieft einzubauen (Friedrich, 2010).

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, bei der 646 Patienten mit einer Tumorerkrankung im oromaxillofacialen Bereich analysiert wurden, lassen sich anhand folgender Tabellen veranschaulichen:

	Lokale Schwellung	Schmerzen	Veränderungen der Mundschleimhaut	Schluck- beschwerden Dysphagie
Anzahl der Betroffenen	n=327 100%	n=200 100%	n=167 100%	n=59 100%
~ 2 Wochen	n=83 25,4%	n=47 23,5%	n=33 19,8%	n=18 30,5%
~ 4 Wochen	n=68 21%	n=39 19,5%	n=36 21,6%	n=13 22%
~ 1-2 Monate	n=51 16%	n=34 17%	n=24 14,4%	n=8 13,6%
~ 3-4 Monate	n=42 12,8%	n=31 15,5%	n=22 13,2%	n=4 6,8%
~ 5-6 Monate	n=22 6,7%	n=11 5,5%	n=10 6%	n. a.
~ 7-8 Monate	n=7 2,1%	n=7 3,5%	n=3 1,8%	n. a.
~ 9-10 Monate	n=8 4,8%	n=4 2%	n. a.	n=1 1,7%
~ 11-12 Monate	n=8 4,8%	n=6 3%	n=5 3%	n=3 5,1%
> 1 Jahr	n=27 8,3%	n=15 7,5%	n=21 12,6%	n=1 1,7%
Nicht definierbar	n=11 3,7%	n=6 3%	n=13 7,8%	n. a.

Tabelle 29: Zeit, die ungefähr verstrichen ist seit Beginn der ersten Symptome bis zu der Konsultation eines Arztes. Erstellt wurde diese Tabelle in Anlehnung an den Artikel von Friedrich (Friedrich, 2010). n.a.=keine Angaben gemacht

	Beeinträchtigung des Prothesenhalts	Erythem¹	Blutung des Tumors	Wundheilungs- störungen
Anzahl der Betroffenen	n=50 100%	n=31 100%	n=27 100%	n=18 100%
~ 2 Wochen	n=12 24%	n=5 16,1%	n=5 18,5%	n=2 11,1%
~ 4 Wochen	n=10 20%	n=7 19,4%	n=4 14,8%	n=2 11,1%
~ 1-2 Monate	n=3 6%	n=3 9,7%	n=4 14,8%	n=5 27,8%
~ 3-4 Monate	n=11 22%	n=6 19,4%	n=2 7,4%	n=4 22,2%
~ 5-6 Monate	n=1 2%	n=3 9,7%	n=2 7,4%	=2 11,1%
~ 7-8 Monate	n=1 2%	n=1 3,2%	n=1 3,7%	n. a.
~ 9 – 10 Monate	n=3 6%	n=1 3,2%	n. a.	n. a.
~ 11-12 Monate	n=3 6%	n=1 3,2%	n=1 3,7%	n=1 5,6%
> 1 Jahr	n=5 10%	n=3 9,7%	n=6 22,2%	n=2 11,1%
Nicht definierbar	n=1 2%	n=1 3,2%	n=2 7,4%	n=1 5,6%

Tabelle 30: Zeit, die ungefähr verstrichen ist seit Beginn der ersten Symptome bis zu der Konsultation eines Arztes. Fortführung der Tabelle 10. Erstellt wurde diese Tabelle in Anlehnung an den Artikel von Friedrich (Friedrich, 2010). n.a.=keine Angaben gemacht, ¹Das Erythem war selten vorhanden und kann wohl nicht in Zusammenhang mit einer „Frühdiagnose“ gebracht werden

	Kiefergelenks- beschwerden	Speichelfluss- veränderung
Anzahl der Betroffenen	n=6 ^a 100%	n=3 100%
~ 2 Wochen	n=3 50%	n=2 23,5%
~ 4 Wochen	n. a.	n. a.
~ 1-2 Monate	n. a.	n. a.
~ 3-4 Monate	n=2 33,3%	n=1 33,3%
~ 5-6 Monate	n. a.	n. a.
~ 7-8 Monate	n. a.	n. a.
~ 9-10 Monate	n. a.	n. a.
~ 11-12 Monate	n. a.	n. a.
> 1 Jahr	n. a.	n. a.
Nicht definierbar	n. a.	n. a.

Tabelle 31: Zeit, die ungefähr verstrichen ist seit Beginn der ersten Symptome bis zu der Konsultation eines Arztes. Fortführung der Tabellen 10 und 11. Erstellt wurde diese Tabelle in Anlehnung an den Artikel von Friedrich (Friedrich, 2010). n.a.=keine Angaben gemacht, ^a Ein Patient hat dazu keine definitive Aussage gemacht.

Zu der Problematik einer verzögerten Diagnostik, die auf den Patienten selbst zurückzuführen ist, wurden speziell in einer Studie in Schottland Daten erhoben. Von

den 15 befragten Patienten, die alle noch unter 45 Jahren waren, konsultieren 12 Personen innerhalb von acht Wochen seit Auftreten der ersten Symptome einen Arzt. Als Gründe für die teilweise lange Wartedauer bis sie den Arzt konsultieren, wurde angegeben, dass die Läsion anfangs sehr klein und nicht schmerzhaft war. Andere versuchten zunächst, die Läsion selbst mit Präparaten aus der Apotheke zu behandeln. Einige dachten nicht an einen Zusammenhang mit Mundhöhlenkarzinomen (Grant et al., 2010). Weitere Gründe, die diese Patienten für ihr verzögertes Handeln angaben, waren besondere Lebenssituationen während der Verzögerungsperiode, ein inakkurates Wissen über Mundhöhlenkarzinome, das Ansehen der Symptome als eine weniger ernst zu nehmende Situation oder die gering geschätzte Möglichkeit, Hilfe für die Beschwerden zu erhalten. Zu bedenken ist auch, dass einige Patienten Angst vor der Diagnose haben könnten (Scott et al., 2008). Einige Patienten gaben auch an, dass es Ihnen zu viel Zeit und Mühe kostete sich auf den Weg zu einer Gesundheitseinrichtung zu machen aber auch die Wartezeit für einen Untersuchungstermin relativ lange war. Einige wollten einen Arzt nicht mit einer derartigen „Kleinigkeit“ belästigen und andere gaben an wenig Zeit für sich selbst zu haben, zum Beispiel auf Grund ihrer Kinder (Scott et al., 2009). Andere Patienten gaben auch an, dass sie in der Zeit vor der Diagnose sehr unter Stress standen (Llewellyn et al., 2004). Eine Befragung über die Wahrnehmung des Befundes aus Sicht des Patienten liefert eine Studie von Amir:

Symptom	Anzahl in %
„nichts“	24
Infektion	14
Halsschmerzen	9
unbedeutender Befund	11
Ulzeration	11
durch Zahnarzt veranlasst	20
Malignität	3
Abszess	3
andere	22

Tabelle 32: Wahrnehmung der Symptome aus Sicht der Patienten (Amir et al., 1999).

In einer Studie von Scott wurde der Median dieser Zeitverzögerung (patient's delay) mit 35 Tagen angegeben. Diese Zeitspanne, die der Patienten selbst verschuldet hat, wird in der Literatur als die längste Zeitspanne in Bezug auf die gesamte Zeitverzögerung bezeichnet (Scott et al., 2008). Über 30% der Patienten suchen erst nach drei Monaten Hilfe bei einer medizinischen Einrichtung auf (Scott et al., 2009, Dimitroulis et al., 1992, Esmaelbeigi et al., 2014, Rogers et al., 2007). Dimitroulis verweist in diesem Zusammenhang in dem Artikel auf mehrere Quellen, bei denen die drei monatige Verzögerung (Mittelwert) durch den Patienten sogar bei über 50% liegt (Dimitroulis et al., 1992). Kaing hingegen macht deutlich, dass sich der Zeitraum von einem patient's delay über drei Monate in den letzten 20 Jahren verbessert hat, was den Schluss zulässt, dass mehr Menschen aufgeklärt sind (Kaing et al., 2015). Auch in einer Studie von Amir wurde dieser Wert der Verzögerung mit einem Medianwert von 12 Wochen (Mittelwert 18,1 Wochen) angegeben. Dabei wurde auch darauf hin verwiesen, dass diese Patienten bereits nach vier Wochen (=Medianwert, Mittelwert 7,4 Wochen) seit Auftreten des ersten Symptoms die Entscheidung getroffen haben einen Arzt zu konsultieren (Amir et al., 1999). In einer Studie von Gellrich dahingegen suchten von 1171 befragten Patienten über 60% sofort oder spätestens nach einem Monat einen Arzt auf. 16% suchten erst nach drei Monaten einen Arzt auf (Gellrich et al., 2003).

Eine verzögerte Diagnostik durch den Arzt wird definiert als die Zeitperiode, die verstreicht, seit dem ersten Besuch bis zu der finalen Diagnose. In einer Studie in den Niederlanden wurde diese mit einem Mittelwert von 22 Tagen (Median=11 Tage) angegeben. Im Vergleich liegt die Verzögerung, die der Patient selbst verschuldet bei einem Mittelwert von 103 Tagen (Median=35 Tage) (Jovanovic et al., 1992). Ähnliche Ergebnisse bezüglich des patient's delay lieferte auch eine Studie aus Australien, in der als Mittelwert für die Verzögerung durch den Patienten 134 Tage und als Mittelwert für die Verzögerung durch den Arzt 58 Tage angegeben wurden. Dabei wurde bei über 30% der Patienten die Diagnose verzögert durch einen falschen Verdacht. Antimikrobiellen Behandlung oder eine Anpassung von Prothesen wurden als Therapien angegeben (Dimitroulis et al., 1992). Einigen Patienten wurde ein Mundwasser als antimikrobieller Ansatz verschrieben (Akbulut et al., 2011). Unterstützt werden diese Zahlen von einer Studie aus der Schweiz von Bornstein.

Die verstrichene Zeit seit Beginn der Symptome bis zu einer definitiven Diagnose beträgt im Mittelwert fünf Monate, im Median zwei Monate (Bornstein et al., 2005).

Interessant und hervorzuheben sind in diesem Kontext auch die Ergebnisse einer klinischen Studie von Peacock-University of California, San Francisco (Tabelle 32).

- T1= Zeitspanne seit Auftreten der ersten Symptome bis zu der Konsultation eines Arztes
- T2= Zeitspanne von dem ersten Besuch bei einem Arzt bis zu der Durchführung einer Biopsie von diesem bzw. bis zu der Überweisung an einen Spezialisten
- T3= Zeitspanne seit Entnahme einer Biopsie bzw. Überweisung an einen Spezialisten bis zu dem ersten Kontakt mit einem Spezialisten
- T4= Zeitspanne seit dem ersten Kontakt mit einem Spezialisten bis zu der Fertigstellung von Untersuchungen
- T5= Zeitspanne seit Fertigstellung der Untersuchung bis zu der Vorstellung im Tumorboard für eine Behandlungsentscheidung
- T6= Zeitspanne seit Vorstellung im Tumorboard bis zu dem Behandlungsbeginn (Bestrahlung oder Operation)
-

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Symptom → Behandlungsbeginn
Mittelwert in Tagen	104,7	35,9	17,7	10,1	20,7	16,6	205,9

Tabelle 33: Zeitspannen der verschiedenen Phasen T1-T6 in Anlehnung an den Artikel von Peacock (Peacock et al., 2008).

Betrachtet man alle diese Ergebnisse, die bereits seit einigen Jahren bekannt sind, fordert dies, dass Universitäten ihre Studenten auf solche Situationen fundierter vorbereiten. Zahnärzte müssen über Fähigkeiten und Kenntnisse verfügen und mit einer Erkrankung, die in Ihrer Bevölkerung zunehmend gehäuft auftritt, umgehen können (Traebert and Traebert, 2015). Amerikanische Zahnärzte und

Zahnmedizinstudenten geben an, dass ihnen auf dem Gebiet der Früherkennung Training fehlt (Allen and Farah, 2015). Sowohl die Beratungsstellen von öffentlichen Gesundheitseinrichtungen, die die Bevölkerung z.B. über Risikofaktoren aufklären kann, als auch das Studium und regelmäßige Weiterbildungen in den Bereichen Medizin und Zahnmedizin spielen eine Schlüsselrolle, um eine Diagnostik nicht weiterhin zu verzögern (Friedrich, 2010).

Basiertes Wissen sollte fundierter an Universitäten vermittelt werden. Die Studenten sollen während ihres Studiums nicht nur lernen, wie man ein Kopf-Hals-Krebsvorsorge Screening durchführt, sondern auch im Bereich der Kommunikation geschult werden, um mit Patienten Befunde zu besprechen und diese aufklären zu können (Allen and Farah, 2015).

Erfahrene Ärzte sollten Kurse besuchen, um ihr Wissen auf dem aktuellen Stand zu halten (Akbari et al., 2015, Alaizari and Al-Maweri, 2014, Gomez et al., 2010, Hassona et al., 2015, Hertrampf et al., 2014).

Auch Patienten sollten besser aufgeklärt werden, um die Verzögerung der Diagnose zu minimieren (Wolff et al., 2012, Dimitroulis et al., 1992, Al-Maweri et al., 2015, Baumann et al., 2016). Als Hauptgrund für den patient's delay gilt ein Mangel an Wissen und dadurch eine falsche Interpretation der Symptome durch den Patienten (Awojobi et al., 2012, Baumann et al., 2016). Würden sich sowohl Patienten also auch (Zahn-)Ärzte strikt an die zuvor erwähnte „zwei Wochen Regel“ halten, hätte man lediglich eine Gesamtzeitverzögerung von vier bis sechs Wochen.

Zu bedenken ist an dieser Stelle auch, dass sowohl in Praxen als auch in Klinika teilweise eine lange Wartezeit für eine Untersuchung oder eine stationäre Aufnahme vorliegt. Hier stellt sich auch die Frage, inwiefern die Organisation des Gesundheitssystems diesen Prozess beschleunigen kann.

Eine Verbesserung der Therapie hängt maßgebend von einer frühzeitigen Diagnose ab (Friedrich, 2010).

5. Schlussfolgerungen

1. Leitsymptome aus Sicht der Patienten sind eine Veränderung der Mundschleimhaut in ulzeröser Form und Schmerzen. Symptome, denen auch Beachtung geschenkt werden sollte, sind eine Schwellung, Schwierigkeiten mit der Prothese und Schluckbeschwerden.

2. Leitsymptome aus Sicht der (Zahn-)Ärzte sind eine Veränderung der Mundschleimhaut in ulzeröser Form und Schmerzen. Darüber hinaus stellt die Leukoplakie ein wichtiges Leitsymptom dar. Obwohl Symptome wie Schwellung, Schwierigkeiten mit der Prothese und Schluckbeschwerden viele (Zahn-)Ärzte in der eigenen Studie verneinten, wurden diesbezüglich viele Belege in der Literatur gefunden.

3. Bei den Symptomen Mundgeruch ($p=0,03$), einem verändertem Prothesensitz ($p=0,04$) und Zahnverlust ($p=0,03$), (Symptome aus Sicht der zuvor behandelnden (Zahn-)Ärzte) wurde in der eigenen Studie im Vergleich der Tumorstadien pT1/pT2 und pT3/pT4 ein signifikanter Unterschied gefunden. Diese Symptome sind in den Tumorstadien pT3/pT4 eher anzufinden als in den Tumorstadien pT1/pT2. Allgemein lässt sich sagen, dass in frühen Stadien eine Veränderung der Mundschleimhaut, eine Leukoplakie und eine gestörte Wundheilung auffallen. Zahnverlust, Schwierigkeiten mit der Prothese, Mundgeruch, Schmerzen und funktionelle Einschränkungen fallen oftmals erst im späteren Tumorstadien auf.

4. Mundschleimhautveränderungen, Schmerzen unklarer Ursache und Schluckbeschwerden, die über zwei Wochen persistieren, gelten grundsätzlich als tumorverdächtig und sollten den Patienten zum Arztbesuch veranlassen. Unter Therapie länger als 14 Tage fortbesehende Beschwerden sollten den (Zahn-)Arzt zu einer weiteren Abklärung gegebenenfalls über einen Spezialisten bewegen.

5. Der Median der Zeitverzögerung bezüglich des patient's delay liegt bei circa 30-40 Tagen. Sehr unterschiedliche Werte wurden bezüglich des doctor's delay gefunden. Dies deutet auf einen unterschiedlichen Wissensstand in Bezug auf die Frühdiagnostik aus zahnärztlicher oder ärztlicher Sicht hin und unterstreicht die Notwendigkeit von weiteren Fortbildungen in diesem Bereich ebenso wie einer fundierten einheitlichen Lehre an Universitäten.

6. Die herausgearbeiteten Leitsymptome, aber auch alle anderen diskutierten Symptome sowie alle Risikofaktoren sollten speziell in Zahnarztpraxen Bestandteil des Wissenskatalogs der Ärzte und Mitarbeiter sein. Screening Untersuchungen sollten genauso alltäglich werden wie eine Anamnese oder der Zahnbefund. Patienten im Sinne einer Vorsorge umsichtig über Risikofaktoren und Leitsymptome aufzuklären ist dabei im Hinblick auf die Früherkennung unumgänglich. Der größte Appell gilt jedoch der „zwei Wochen Regel“, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt beachtet werden sollte.

6. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Orale Plattenepithelkarzinome werden oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose hängt entscheidend vom Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Ziel ist es, diesen Zeitraum bis zu der Diagnosestellung wesentlich zu verkürzen. Die vorliegende Studie bestätigt sogenannte Leitsymptome, die dem Kliniker und dem Patienten zu einer schnelleren Diagnosefindung verhelfen.

Material und Methoden

Bei den Kriterien entsprechenden Patienten wurde eine Befragung nach Symptomen vor der Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms vorgenommen und Patientendaten aus der Akte gesammelt. Zusätzlich erhielten auch vorbehandelnde (Zahn-)Ärzte einen Fragebogen bzgl. der Symptome und Mundschleimhautveränderung vor der Überweisung an das Universitätsklinikum Regensburg. Die Verwaltung der Daten erfolgt in drei separaten Excel Dateien, die Auswertung der relevanten Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 23.

Ergebnisse

Über die Hälfte der Patienten kamen mit einem Tumorstadium pT1 oder pT2 in die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Regensburg. Symptome, die am häufigsten von Patienten berichtet wurden, waren eine Veränderung der Mundschleimhaut und Schmerzen oder Brennen im Mundbereich. Auch in Bezug zu dem Tumorstadium wurde Schmerzen oder Brennen im Mundbereich zu 55,6% im pT1/pT2 Stadium von den Patienten diagnostiziert und zu 80% im pT3/pT4 Stadium (Chi Quadrat Test jedoch negativ: 0,10). Das häufigste Symptom, das von zuvor behandelnden (Zahn-)Ärzten berichtet wurde, war ebenso eine Veränderung der Mundschleimhaut. Dabei waren die Leukoplakie, ein Brennen der Mundschleimhaut und mucosale Veränderungen besonders dominant. Mehrfach wurde eine Ulzeration festgestellt. In Bezug zu dem Tumorstadium waren Mundgeruch, ein veränderter Prothesensitz und Zahnverlust (Symptome aus Sicht der zuvor behandelnden (Zahn-)Ärzte) im Chi Quadrat Test **positiv**. Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal ein Symptom festgestellt hat bis zu der Konsultation eines (Zahn-)Arztes („primary/

patient's delay“) betrug **33,5 Tage** (IQR: 21,0-76,5). Der Median der Zeitverzögerung von dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal einen (Zahn-)Arzt konsultiert hat bis zu der Erstvorstellung am Universitätsklinikum Regensburg („professional/doctor's delay“) betrug **29,0 Tage** (IQR: 10,0-61,0).

Schlussfolgerungen

Leitsymptome aus Sicht der Patienten sind eine Veränderung der Mundschleimhaut in ulzeröser Form und Schmerzen. Symptome, denen auch Beachtung geschenkt werden sollte, sind eine Schwellung, Schwierigkeiten mit der Prothese und Schluckbeschwerden.

Leitsymptome aus Sicht der (Zahn-)Ärzte sind ebenso eine Veränderung der Mundschleimhaut in ulzeröser Form und Schmerzen. Darüber hinaus stellt auch die Leukoplakie ein wichtiges Leitsymptom dar.

Jegliche Leitsymptome, aber auch alle anderen diskutierten Symptome, die nach zwei Wochen immer noch vorhanden sind, gelten grundsätzlich als tumorverdächtig und sollten abgeklärt werden. Diese Regel gilt sowohl für den Patienten als Selbstbeobachter als auch für (Zahn-)Ärzte, die eine Überweisung ausstellen sollten, um den patient's und doctor's delay so kurz wie möglich zu halten.

Potentielle Symptome und die bekannten Risikofaktoren von oralen Plattenepithelkarzinomen sollten speziell in Zahnarztpraxen Bestandteil des Wissenskatalogs der Ärzte und Mitarbeiter sein. Screening Untersuchungen sollten genauso alltäglich werden wie eine Anamnese oder der Zahnbefund. Patienten sollten besser im Voraus durch Aufklärung von Öffentlichkeitsarbeit über Risikofaktoren und Leitsymptome aufgeklärt werden. Der größte Appell gilt der „zwei Wochen Regel“. Wie schon bereits erwähnt gilt jede Schleimhautveränderung, die länger als zwei Wochen besteht grundsätzlich als tumorverdächtig und bedarf einer Abklärung (Wolff et al., 2012).

Diese Regel muss zwingend von dem behandelndem (Zahn-)Arzt beachtet werden. Zudem müssen zukünftig Patienten intensiver durch Öffentlichkeitsarbeit geschult werden nach einer zwei wöchigen Beobachtungsphase einen Arzt zu konsultieren.

7. Literaturverzeichnis

Quellenverzeichnis

- Akbari N, Raeesi V, Khazaei T, Ramezanzadeh K, Ebrahimipour S (2015) Evaluation of General Dentists' and Dental Specialists' Knowledge about Oral Cancer in South Khorasan-Iran 2014. *Asian Pac J Cancer Prev* 16: 6987-6990.
- Akbulut N, Oztas B, Kursun S, Evirgen S (2011) Delayed diagnosis of oral squamous cell carcinoma: a case series. *J Med Case Rep* 5: 1-4.
- Al-Maweri SA, Al-Soneidar WA, Dhaifullah E, Halboub ES, Tarakji B (2015) Oral Cancer: Awareness and Knowledge Among Dental Patients in Riyadh. *J Cancer Educ.*
- Alaizari NA, Al-Maweri SA (2014) Oral cancer: knowledge, practices and opinions of dentists in yemen. *Asian Pac J Cancer Prev* 15: 5627-5631.
- Allen CM (1998) Is lichen planus really premalignant? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 347.
- Allen K, Farah CS (2015) Screening and referral of oral mucosal pathology: a check-up of Australian dentists. *Aust Dent J* 60: 52-58.
- Amir Z, Kwan SY, Landes D, Feber T, Williams SA (1999) Diagnostic delays in head and neck cancers. *Eur J Cancer Care (Engl)* 8: 198-203.
- Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL (2008) Head and neck cancer. *Lancet* 371: 1695-1709.
- Awojobi O, Scott SE, Newton T (2012) Patients' perceptions of oral cancer screening in dental practice: a cross-sectional study. *BMC Oral Health* 12: 1-9.
- Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Galeone C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C (2015) Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 112: 580-593.
- Baumann E, Koller M, Wiltfang J, Wenz HJ, Moller B, Hertrampf K (2016) Challenges of early detection of oral cancer: raising awareness as a first step to successful campaigning. *Health Educ Res* 31: 136-145.
- Beck-Mannagetta J, Hutarew G (2009) Squamous cell carcinoma and potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Hautarzt* 60: 859-865.
- Ben Slama L (2010) Potentially malignant disorders of the oral mucosa: terminology and classification. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 111: 208-212.
- Borggreven PA, Verdonck-De Leeuw IM, Muller MJ, Heiligers ML, De Bree R, Aaronson NK, Leemans CR (2007) Quality of life and functional status in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx: pretreatment values of a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 651-657.
- Bornstein MM, Lys O, Altermatt HJ, Stauffer E, Buser D (2005) Primary diagnosis of oral squamous cell carcinoma. A retrospective study of patient data from 1990 to 2002. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 115: 542-548.
- De Mones E, Vergez S, Barry B, Righini C, Rolland F, Raoul G, Langeard M, Chassagne JF, Badoual C, Moriniere S, De Raucourt D (2013) Initial staging for squamous cell carcinoma of the mouth, larynx and pharynx (except nasopharynx). Part 3: general assessment. 2012 SFORL recommendations. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 130: 165-172.
- Decuseara G, Maccarthy D, Menezes G (2011) Oral cancer: knowledge, practices and opinions of dentists in Ireland. *J Ir Dent Assoc* 57: 209-214.

- Dimitroulis G, Reade P, Wiesenfeld D (1992) Referral patterns of patients with oral squamous cell carcinoma, Australia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 28B: 23-27.
- Driemel O, Hertel K, Reichert TE, Kosmehl H (2006) Current classification of precursor lesions of oral squamous cell carcinoma principles of the WHO classification 2005. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10: 89-93.
- Driemel O, Kunkel M, Hullmann M, Von Eggeling F, Muller-Richter U, Kosmehl H, Reichert TE (2007) Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *J Dtsch Dermatol Ges* 5: 1095-1100.
- Epstein JB (2014) Screening for oral potentially malignant epithelial lesions and squamous cell carcinoma: a discussion of benefit and risk. *J Can Dent Assoc* 80: e47.
- Epstein JB, Gorsky M, Fischer D, Gupta A, Epstein M, Elad S (2007) A survey of the current approaches to diagnosis and management of oral premalignant lesions. *J Am Dent Assoc* 138: 1555-1562.
- Esmaelbeigi F, Hadji M, Harirchi I, Omranipour R, Vand Rajabpour M, Zendehdel K (2014) Factors affecting professional delay in diagnosis and treatment of oral cancer in Iran. *Arch Iran Med* 17: 253-257.
- Friedrich RE (2010) Delay in diagnosis and referral patterns of 646 patients with oral and maxillofacial cancer: a report from a single institution in Hamburg, Germany. *Anticancer Research* 30: 1833-1836.
- Frola MI, Barrios R (2016) Knowledge and Attitudes About Oral Cancer Among Dental Students After Bologna Plan Implementation. *J Cancer Educ*.
- Gale N, Zidar N, Poljak M, Cardesa A (2014) Current views and perspectives on classification of squamous intraepithelial lesions of the head and neck. *Head Neck Pathol* 8: 16-23.
- Gellrich NC, Suarez-Cunqueiro MM, Bremerich A, Schramm A (2003) Characteristics of oral cancer in a central European population: defining the dentist's role. *J Am Dent Assoc* 134: 307-314.
- Godeny M (2014) Prognostic factors in advanced pharyngeal and oral cavity cancer; significance of multimodality imaging in terms of 7th edition of TNM. *Cancer Imaging* 14: 1-13.
- Gomez I, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles PI, Lopez-Jornet P, Suarez-Cunqueiro M, Diz-Dios P, Seoane J (2010) Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? *Oral Dis* 16: 333-342.
- Grajewski S, Quarcoo D, Uibel S, Scutaru C, Groneberg D, Spallek M (2010) A scientometric analysis of leukoplakia and erythroplakia. *Laryngorhinootologie* 89: 210-215.
- Grant E, Silver K, Bauld L, Day R, Warnakulasuriya S (2010) The experiences of young oral cancer patients in Scotland: symptom recognition and delays in seeking professional help. *Br Dent J* 208: 465-471.
- Halbritter SA, Spieler P, Bornstein MM (2007) High risk lesions of the oral mucosa- Diagnosis, therapy and follow-up in two cases. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 117: 731-740.
- Hassona Y, Scully C, Shahin A, Maayta W, Sawair F (2015) Factors Influencing Early Detection of Oral Cancer by Primary Health-Care Professionals. *J Cancer Educ*: 285-291.
- Hertrampf K, Wenz HJ, Koller M, Ambrosch P, Arpe N, Wiltfang J (2014) Knowledge of diagnostic and risk factors in oral cancer: results from a large-scale survey among

- non-dental healthcare providers in Northern Germany. *J Craniomaxillofac Surg* 42: 1160-1165.
- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K (2006) Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 42: 461-474.
- Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS, Yellowitz JA (2000) Oral pharyngeal cancer prevention and early detection. Dentists' opinions and practices. *J Am Dent Assoc* 131: 453-462.
- Hosni ES, Salum FG, Cherubini K, Yurgel LS, Figueiredo MA (2009) Oral erythroplakia and speckled leukoplakia: retrospective analysis of 13 cases. *Braz J Otorhinolaryngol* 75: 295-299.
- Hullmann M, Reichert TE, Dahse R, Von Eggeling F, Pistner H, Kosmehl H, Driemel O (2007) Oral cytology: historical development, current status, and perspectives. *Mund Kiefer Gesichtschir* 11: 1-9.
- Hullmann MM, Reichert TE (2011) Current concepts in diagnosis and treatment of oral malignant tumors. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 54: 1083-1088.
- Jelihovschi I, Bidescu AC, Tucaliuc SE, Iancu LS (2015) Detection of human papilloma virus in head and neck squamous cell carcinomas: a literature review. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 119: 502-509.
- Jornet PL, Garcia FJ, Berdugo ML, Perez FP, Lopez AP (2015) Mouth self-examination in a population at risk of oral cancer. *Aust Dent J* 60: 59-64.
- Jovanovic A, Kostense PJ, Schulten EA, Snow GB, Van Der Waal I (1992) Delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma; a report from The Netherlands. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 28B: 37-38.
- Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Krieghoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Treml K, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U (2013) Krebs in Deutschland 2009/2010. *Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.* 9: 3-146.
- Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Treml K, Weg-Remers S, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012. *Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.* 10: 3-152.
- Kaing L, Manchella S, Love C, Nastri A, Wiesenfeld D (2015) Referral Patterns for Oral Squamous Cell Carcinoma in Australia: 20 years progress. *Aust Dent J*.
- Kim HJ, Lee KG, Yi SM, Son SW, Kim IH, Go JU, Park JT, Choi JE (2013) A case of squamous cell carcinoma and arsenic keratoses in a patient with vitiligo taking Chinese arsenic medicine. *Int J Dermatol* 52: 1542-1543.
- Koscielny S, Wagner C, Beleites E (1999) Interval between initial symptoms and first treatment in patients with head-neck tumors. *HNO* 47: 551-555.
- Küffer R, Lombardi T (2002) Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol* 38: 125-130.
- Kunkel M, Hertrampf K (2010) Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms. 2-7.

- Laronde DM, Bottorff JL, Hislop TG, Poh CY, Currie B, Williams PM, Rosin MP (2008) Voices from the community-experiences from the dental office: initiating oral cancer screening. *J Can Dent Assoc* 74: 239-241.
- Lehew CW, Epstein JB, Kaste LM, Choi YK (2010) Assessing oral cancer early detection: clarifying dentists' practices. *J Public Health Dent* 70: 93-100.
- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya S (2004) Factors associated with delay in presentation among younger patients with oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 97: 707-713.
- Llewelyn J, Mitchell R (1994) Smoking, alcohol and oral cancer in south east Scotland: a 10-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 32: 146-152.
- Lumerman H, Freedman P, Kerpel S (1995) Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79: 321-329.
- Macpherson LM, Mccann MF, Gibson J, Binnie VI, Stephen KW (2003) The role of primary healthcare professionals in oral cancer prevention and detection. *Br Dent J* 195: 277-281.
- Maleki D, Ghojzadeh M, Mahmoudi SS, Mahmoudi SM, Pournaghi-Azar F, Torab A, Piri R, Azami-Aghdash S, Naghavi-Behzad M (2015) Epidemiology of Oral Cancer in Iran: a Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev* 16: 5427-5432.
- Mcgurk M, Scott SE (2010) The reality of identifying early oral cancer in the general dental practice. *Br Dent J* 208: 347-351.
- Mehrotra R, Gupta DK (2011) Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head Neck Oncol* 3: 1-8.
- Monteiro LS, Salazar F, Pacheco J, Warnakulasuriya S (2012) Oral cancer awareness and knowledge in the city of valongo, portugal. *Int J Dent* 2012: 1-8.
- Morelato RA, Herrera MC, Fernandez EN, Corball AG, Lopez De Blanc SA (2007) Diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma in two diagnosis centers in Cordoba Argentina. *J Oral Pathol Med* 36: 405-408.
- Neville BW, Day TA (2002) Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 52: 195-215.
- Onizawa K, Nishihara K, Yamagata K, Yusa H, Yanagawa T, Yoshida H (2003) Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 39: 781-788.
- Peacock ZS, Pogrel MA, Schmidt BL (2008) Exploring the reasons for delay in treatment of oral cancer. *J Am Dent Assoc* 139: 1346-1352.
- Perry BJ, Zammit AP, Lewandowski AW, Bashford JJ, Dragovic AS, Perry EJ, Hayatbakhsh R, Perry CF (2015) Sites of origin of oral cavity cancer in nonsmokers vs smokers: possible evidence of dental trauma carcinogenesis and its importance compared with human papillomavirus. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 141: 5-11.
- Poh CF, Williams PM, Zhang L, Rosin MP (2006) Heads up! - a call for dentists to screen for oral cancer. *J Can Dent Assoc* 72: 413-416.
- Razavi SM, Zolfaghari B, Foroohandeh M, Doost ME, Tahani B (2013) Dentists' knowledge, attitude, and practice regarding oral cancer in Iran. *J Cancer Educ* 28: 335-341.
- Reichart PA (2003a) Oral precancerous conditions--an overview. *Mund Kiefer Gesichtschir* 7: 201-207.
- Reichart PA, Philipsen HP (2003b) Proliferative verrucous leukoplakia. Report of five cases. *Mund Kiefer Gesichtschir* 7: 164-170.

- Rikardsen OG, Bjerkli IH, Uhlin-Hansen L, Hadler-Olsen E, Steigen SE (2014) Clinicopathological characteristics of oral squamous cell carcinoma in Northern Norway: a retrospective study. *BMC Oral Health* 14: 1-9.
- Rogers SN, Pabla R, Mccorley A, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED (2007) An assessment of deprivation as a factor in the delays in presentation, diagnosis and treatment in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 43: 648-655.
- Rosenquist K (2005) Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl*: 1-66.
- Schnetler JF (1992) Oral cancer diagnosis and delays in referral. *Br J Oral Maxillofac Surg* 30: 210-213.
- Schulz M, Reichart PA, Ramseier CA, Bornstein MM (2009) Smokeless tobacco: a new risk factor for oral health? A review. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 119: 1095-1102.
- Scott S, McGurk M, Grunfeld E (2008) Patient delay for potentially malignant oral symptoms. *Eur J Oral Sci* 116: 141-147.
- Scott SE, Grunfeld EA, Auyeung V, McGurk M (2009) Barriers and triggers to seeking help for potentially malignant oral symptoms: implications for interventions. *J Public Health Dent* 69: 34-40.
- Scott SE, McGurk M, Grunfeld EA (2007) The process of symptom appraisal: cognitive and emotional responses to detecting potentially malignant oral symptoms. *J Psychosom Res* 62: 621-630.
- Scully C (2013) Rule for cancer diagnosis. *Br Dent J* 215: 265-266.
- Scully C, Sciubba JJ, Bagan JV (2015) Oral mucosal precancer and cancer: A helpful discriminating clinical tool. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 20: e587-590.
- Shafer WG (1975) Initial mismanagement and delay in diagnosis of oral cancer. *J Am Dent Assoc* 90: 1262-1264.
- Singh P, Warnakulasuriya S (2006) The two-week wait cancer initiative on oral cancer; the predictive value of urgent referrals to an oral medicine unit. *Br Dent J* 201: 717-720.
- Sloan P (2011) Squamous cell carcinoma and precursor lesions: clinical presentation. *Periodontol 2000* 57: 10-18.
- Stefanuto P, Doucet JC, Robertson C (2014) Delays in treatment of oral cancer: a review of the current literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117: 424-429.
- Thompson LW (1989) Head and neck cancer: early detection. *Semin Surg Oncol* 5: 168-175.
- Tikka T, Pracy P, Paleri V (2015) Refining the head and neck cancer referral guidelines: a two centre analysis of 4715 referrals. *Clin Otolaryngol*.
- Traebert E, Traebert J (2015) Oral cancer in Brazil: dentists' lack of technical knowledge. *Braz Oral Res* 29: 1-2.
- Van Der Waal I (2010) Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol* 46: 423-425.
- Van Der Waal I (2013) Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; some considerations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 18: e33-37.
- Van Der Waal I, De Bree R, Brakenhoff R, Coebergh JW (2011) Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 16: e300-305.

- Villa A, Kreimer AR, Pasi M, Polimeni A, Cicciu D, Strohmenger L, Gherlone E, Abati S (2011) Oral cancer knowledge: a survey administered to patients in dental departments at large Italian hospitals. *J Cancer Educ* 26: 505-509.
- Wang SJ, Patel SG, Shah JP, Goldstein DP, Irish JC, Carvalho AL, Kowalski LP, Lockhart JL, Holland JM, Gross ND (2013) An oral cavity carcinoma nomogram to predict benefit of adjuvant radiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139: 554-559.
- Watson JM, Logan HL, Tomar SL, Sandow P (2009) Factors associated with early-stage diagnosis of oral and pharyngeal cancer. *Community Dent Oral Epidemiol* 37: 333-341.
- Watson K, Creamer D (2004) Arsenic-induced keratoses and Bowen's disease. *Clin Exp Dermatol* 29: 46-48.
- Williams RG (1981) The early diagnosis of carcinoma of the mouth. *Ann R Coll Surg Engl* 63: 423-425.
- Wittekind C (2017) TNM Klassifikation maligner Tumoren. *Union for international cancer control* 8: 1-313.
- Wolff K-D, Bootz F, Beck J, Bikowski K, Böhme P, Budach W, Burkhardt A, Danker H, Eberhardt W, Engers K, Fietkau R, Frerich B, Gauler T, Germann G, Gittler-Hebestreit N, Grötz K, Horch R, Ihrler S, Keilholz U, Lell M, Lübke A, Mantey W, Nusser-Müller-Busch R, Pistner H, Paradies K, Reichert T, Reinert S, Schliephake H, Schmitter M, Singer S, Westhofen M, Wirz S, Wittlinger M (2012) S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom - Langversion. *Leitlinienprogramm Onkologie* 1: 2-119.
- Yu T, Wood RE, Tenenbaum HC (2008) Delays in diagnosis of head and neck cancers. *J Can Dent Assoc* 74: 61.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs). Diese Abbildung wurden entnommen aus den Daten des Robert Koch-Institutes.

Alle restlichen Abbildungen sind Eigentum des Universitätsklinikum Regensburg oder wurden selbst erstellt mit Verweis an entsprechender Stelle.

Ebenso wurden alle Tabellen selbst erstellt mit Verweis an entsprechender Stelle.

Abkürzungsverzeichnis

bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HIV	Humane Immundefizienz Virus
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
HPV	Humanes Papillomvirus
IQR	interquartile range
MRT	Magnetresonanztomographie
n. a.	keine Angaben
OLP	Oraler Lichen ruber
OR	odds ratio
PECA	Plattenepithelkarzinom
SEER Program	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SIL	squamöse intraepitheliale Läsion
SIN	squamöse intraepitheliale Neoplasie
TNM	Tumour-Node-Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
UK	United Kingdom
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

95% CI

95% confidence interval

Glossar

Chi Quadrat Test	Es wird eine Hypothese über einen Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen und die dazugehörige Gegenhypothese (=Nullhypothese) formuliert. Es wird nun die Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der Nullhypothese mittels der vorhandenen Stichprobe berechnet. Liegt diese (=p Wert) unter 5% (0,05), wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese wird akzeptiert.
Grading	Beurteilung des Differenzierungsgrads von Tumorgewebe in der Pathologie
IQR	Besonders der Interquartilsabstand wird zur Beschreibung der Streuung von Daten verwendet. Der Interquartilsabstand ist als der Abstand zwischen dem ersten und dem dritten Quartil definiert. Es ist zu beachten, dass der IQR genau 50 % der Daten innerhalb der Verteilung enthält.
Median	Der Median (auch Zentralwert genannt) ist der Wert in der Mitte einer der Größe nach geordneten Datenreihe. Das heißt, mindestens 50% der Daten sind kleiner als der Median oder gleich dem Median und mindestens 50% der Daten sind größer als der Median oder gleich dem Median. Der Median ist unempfindlich gegenüber Extremwerten.
odds ratio	Eine OR ist ein Maß, das den Zusammenhang zwischen einer Exposition und einem Ergebnis darstellt. Die OR beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ergebnis eintritt in Anwesenheit von einer bestimmten Exposition und dazu im

	<p>Vergleich in Abwesenheit zu dieser bestimmten Exposition.</p> <ul style="list-style-type: none">• $OR=1$ Exposition beeinflusst das Ergebnis nicht• $OR>1$ Exposition beeinflusst eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass ein Ergebnis eintritt• $OR < 1$ Exposition beeinflusst eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, dass ein Ergebnis eintritt
Perzentil	<p>Perzentile unterteilen einen geordneten Datensatz in 100 Teile und sind damit Prozentangaben. Das bekannteste Perzentil, das die untere Hälfte aller Werte von der oberen trennt, ist das 50% Perzentil, der sogenannte Median (2.Perzentil). Weitere häufig verwendete Werte sind das 25% (1.Perzentil) und 75% Perzentil (3.Perzentil), die das untere und das obere Viertel der Verteilung angeben.</p>
Staging	<p>Die Einschätzung des Ausmaßes einer malignen Tumorerkrankung</p>
95% confidence interval	<p>Das 95% Vertrauensintervall wird eingesetzt, um die Genauigkeit der OR zu schätzen. Ein großer CI Wert entspricht einer geringen Genauigkeit des OR Wertes. Ein kleiner CI Wert entspricht einer hohen Genauigkeit des OR Wertes.</p>

Anlagen

Studie: „Versorgung von Patienten mit Mundhöhlenkarzinom“

Datenblatt zur Extraktion von Patientendaten aus der Patientenakte

Patienten-ID:

Geschlecht:

Geburtsdatum:

Erstvorstellung MKG-Regensburg:

Überweiser (Name, Ort, Fachrichtung):

Überweisungsdiagnose:

Datum der Überweisung gem. Überweisungsschein:

Tumorlokalisation gem. Aufnahmebogen:

Risikofaktoren gem. Anamneseblatt (wörtliche Übernahme):

Nikotin: py, Alkoholkonsum pro Tag

familiäre Prädisposition:

bekannte orale Vorläuferläsionen, präkanzeröse Konditionen:

Malignome anderer Lokalisation:

TNM-Klassifikation klinisch gem. Tumorboard-Anmeldung: cT , cN , cM

TNM-Klassifikation histopathologisch gem. abschl. pathol. Gutachten:

G , pT , pN , L , V , Pn , R

metachrone Karzinome gem. Entlassungsbrief:

Therapie (OP-Bericht, Tumorboard-Beschluss):

Therapieziel (Tumorboard-Beschluss): ☐ kurativ, ☐ palliativ

Fragebogen für Patienten

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

Sie nehmen als Patient/in mit Mundhöhlenkarzinom an unserer Studie teil. Wir möchten mit Hilfe dieser Studie verstehen, wie sich Mundhöhlenkarzinome bei verschiedenen Patienten entwickeln und ab welchem Zeitpunkt sie von ärztlicher Seite erkannt werden können.

Bitte geben Sie nachfolgend alle Ärzte an, bei denen Sie in den letzten 12 Monaten waren:

Name des Arztes/der Praxis: _____

Ort der Arztpraxis: _____

Dieser Arzt ist:

☐ Allgemeinarzt/Hausarzt ☐ Zahnarzt ☐ HNO-Arzt

☐ MKG (Mund-Kiefer-Gesichtschirurg) ☐ anderer Facharzt: _____

Name des Arztes/der Praxis: _____

Ort der Arztpraxis: _____

Dieser Arzt ist:

☐ Allgemeinarzt/Hausarzt ☐ Zahnarzt ☐ HNO-Arzt

☐ MKG (Mund-Kiefer-Gesichtschirurg) ☐ anderer Facharzt: _____

Name des Arztes/der Praxis: _____

Ort der Arztpraxis: _____

Dieser Arzt ist:

☐ Allgemeinarzt/Hausarzt

☐ Zahnarzt

☐ HNO-Arzt

☐ MKG (Mund-Kiefer-Gesichtschirurg) ☐ anderer Facharzt: _____

Name des Arztes/der Praxis: _____

Ort der Arztpraxis: _____

Dieser Arzt ist:

☐ Allgemeinarzt/Hausarzt

☐ Zahnarzt

☐ HNO-Arzt

☐ MKG (Mund-Kiefer-Gesichtschirurg) ☐ anderer Facharzt: _____

Name des Arztes/der Praxis: _____

Ort der Arztpraxis: _____

Dieser Arzt ist:

☐ Allgemeinarzt/Hausarzt

☐ Zahnarzt

☐ HNO-Arzt

☐ MKG (Mund-Kiefer-Gesichtschirurg) ☐ anderer Facharzt: _____

Name des Arztes/der Praxis: _____

Ort der Arztpraxis: _____

Dieser Arzt ist:

☐ Allgemeinarzt/Hausarzt ☐ Zahnarzt ☐ HNO-Arzt

☐ MKG (Mund-Kiefer-Gesichtschirurg) ☐ anderer Facharzt: _____

Name des Arztes/der Praxis: _____

Ort der Arztpraxis: _____

Dieser Arzt ist:

☐ Allgemeinarzt/Hausarzt ☐ Zahnarzt ☐ HNO-Arzt

☐ MKG (Mund-Kiefer-Gesichtschirurg) ☐ anderer Facharzt: _____

Bei der Entwicklung von Mundhöhlenkarzinomen können verschiedene Symptome auftreten. Bitte geben Sie an, ob Sie im Verlauf der letzten 12 Monate bemerkt haben, dass eine oder mehrere dieser Beschwerden neu aufgetreten sind:

Im Verlauf der letzten 12 Monate sind bei mir neu aufgetreten:

Mundgeruch /schlechter Geschmack im Mund:

☐ nein ☐ ja, seit wann: _____ (Datum)

Schluckbeschwerden

☐ nein ☐ ja, seit wann: _____ (Datum)

Blutungen im Mund

☐ nein ☐ ja, seit wann: _____ (Datum)

Veränderung der Mundschleimhaut (Rötung, Beläge, Geschwür)

☐ nein ☐ ja, seit wann: _____ (Datum)

Schwierigkeiten mit der Prothese (sitzt schlecht, drückt...)

☐ nein ☐ ja, seit wann: _____ (Datum)

Schwellung im Mund- oder Halsbereich

☐ nein ☐ ja, seit wann: _____ (Datum)

Schmerzen oder Brennen im Mundbereich

☐ nein ☐ ja, seit wann: _____ (Datum)

Abschließend benötigen wir noch einige Angaben zu Ihrer Person:

Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss haben Sie?

- ☐ kein Schulabschluss oder Sonderschulabschluss
- ☐ Haupt- oder Volksschulabschluss
- ☐ Realschule / Mittlere Reife / Fachschulreife
- ☐ Fachhochschulreife oder Hochschulreife
- ☐ ich gehe noch zur Schule

In welchem Land sind Sie geboren?

- ☐ Deutschland
- ☐ anderes Land, nämlich : _____

105

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich unterstützt haben und zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen haben:

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Torsten E. Reichert, Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie und Dekan der Fakultät für Medizin für die Möglichkeit diese interessante Arbeit in seiner Abteilung erstellen zu dürfen. Ebenso bedanke ich mich für die wertvollen Anregungen und Bereicherungen sowie die Bereitstellung des Literaturverzeichnisprogramms und andere unterstützende Materialien aus den Ressourcen der Abteilung.

Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Markus Hullmann, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Regensburg danke ich für die ausgezeichnete Betreuung und stets hilfreiche Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit.

Ganz besonders hervorheben möchte ich die vielen Möglichkeiten einen vertieften praktischen Bezug zu meinem Thema herzustellen. Sowohl Herr Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Torsten E. Reichert als auch Herr Dr. med. Dr. med. dent. Markus Hullmann gaben mir immer wieder die Gelegenheit durch OP Teilnahmen und Einbindung in die Therapiephasen teilnehmender Patienten der Studie einen umfassenden Einblick zu erhalten. Somit wurde mir auch die Dringlichkeit dieser Studie bewusst. Dafür danke ich „meinen Mentoren“ ganz besonders.

Danken möchte ich auch allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Regensburg, die sich bei Fragen immer gerne Zeit nahmen und mich stets unterstützten.

An dieser Stelle möchte ich auch Herrn Florian Zeman danken, der mich bei der Auswertung der Statistik unterstützt hat.

Insbesondere danke ich auch meiner Familie, die mir in allen Lebenssituation unterstützend zur Seite steht. Ohne die finanzielle und moralische Unterstützung sowohl durch meine Eltern, Großeltern als auch durch meine Schwester wäre das Gelingen dieser Arbeit um einiges schwerer gewesen.

Danksagungen

Mein großer Dank geht vor allem an alle Patienten, die sich für die Erhebung der Daten zur Verfügung gestellt haben.

CURRICULUM VITAE

ANGELINA RUSCHEINSKY

cand.med.dent.

Zahnärztin

Universität Regensburg / Deutschland



GEBURTSTAG / GEBURTSORT

19. August 1992, Wörth a. d. Donau/Regensburg

SCHULISCHE AUSBILDUNG

09/1999 - 07/2003	Grundschule am Napoleonstein Regensburg
09/2003 - 05/2011	Goethe - Gymnasium Regensburg
	Allgemeine Hochschulreife (10.Klasse übersprungen)

STUDIUM

10/2011 - 11/2016	Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg
	Mitglied der Fachschaft Zahnmedizin
	Semestersprecherin
09/2012	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
04/2014	Zahnärztliche Vorprüfung
10/2014 - 10/2015	Mitglied des Fakultätsrates für Medizin
11/2014 - 07/2016	Mitglied der Berufungsausschüsse: W2 / W3 - Professur
04/2015 - 08/2016	Studentische Hilfskraft in der Abteilung für
	Mund -, Kiefer - und Gesichtschirurgie
04/2015 - 12/2016	Teilnahme am zahnärztlichen Notdienst
10/2015 - 10/2016	Vorstand der studentischen Vertretung
	des Fakultätsrates für Medizin

10/2015 - 02/2016	Studentische Hilfskraft in der Abteilung für Zahnerhaltung und Parodontologie
11/2016	Zahnärztliche Prüfung
11/2016	Approbation als Zahnärztin
02/2017 - 02/2018	Vorbereitungsassistentin in der Praxis Dres. Ebenbeck, Regensburg
seit 02/2018	Vorbereitungsassistentin in der Praxis Dr. Jonas Lehner, Zahnarzt und Fachzahnarzt für Oralchirurgie

PRAKTIKA / FAMULATUREN / INTERNATIONALE ERFAHRUNGEN

07/2011 - 10/2011	Praktikum bei den Zahnärzten Obermünsterstraße, Regensburg
07/2014 - 09/2014	Famulatur bei Real Smile Complete Health Dentistry Miami Beach, FL, USA
03/2015	Praktikum bei Cosmetic Dentistry Dr. Bill Dorfman Gründer und Marktführer von ZOOM! Whitening
09/2015 - 10/2015	Famulatur Ministry of Health, Mahe, Seychellen

Coming together is a beginning. Keeping together is a progress.

Working together is a success. (Henry Ford)

Zahnärztin

Angelina

Ruscheinsky

